

ANDRÉ LUIZ DANIEL

**UM MODELO MECANOBIOLÓGICO MULTIESCALA PARA O
REMODELAMENTO ÓSSEO**

CURITIBA

2013

ANDRÉ LUIZ DANIEL

**UM MODELO MECANOBIOLÓGICO MULTIESCALA PARA O
REMODELAMENTO ÓSSEO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Métodos Numéricos em Engenharia, área de
concentração em Mecânica Computacional, Setor
de Tecnologia da Universidade Federal do Paraná,
como parte das exigências para a obtenção do título
de Mestre em Ciências

Orientador: Mildred Ballin Hecke

Co-Orientador: Roberto Dalledone Machado

CURITIBA

2013

Termo de Aprovação

ANDRÉ LUIZ DANIEL

UM MODELO MECANOBIOLOGICO MULTIESCALA PARA O REMODELAMENTO ÓSSEO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Mecânica Computacional, pelo Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos pela Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dra. Mildred Ballin Hecke
Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr. Roberto Dalledone Machado
Universidade Federal do Paraná

Profa. Dra. Carolina Aguiar Moreira Kulak
Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro
Universidade Federal de São Paulo / EPM

Prof. Dr. Waldir Leite Roque
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Agradecimentos

À todos que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento desse estudo, pois nenhum trabalho é feito independentemente.

À professora Mildred Ballin Hecke, pela orientação, por confiar em mim e por me guiar desde o momento que entrei para o grupo de biomecânica.

À minha família, pelo apoio incondicional às minhas escolhas, e aos meus amigos por me darem suporte.

Ao Emílio G. F. Mercuri, que, além da amizade, sempre esteve disposto a discutir e me orientar na elaboração da dissertação.

À Maristela, que com seu bom humor tornou o PPGMNE o lugar tão agradável que é.

Ao PPGMNE e a UFPR pela oportunidade oferecida para o aprimoramento acadêmico.

À CAPES REUNI pelo apoio financeiro.

Epígrafe

Para mim, é muito melhor compreender o universo como ele realmente é do que persistir no engano, por mais satisfatório e tranquilizador que possa parecer.

- Carl Sagan

Resumo

O tecido ósseo é um sistema dinâmico capaz de promover reparos na sua estrutura através de estímulos biomecânicos. Grupos de células especializadas, como osteoblastos e osteoclastos, são responsáveis por formar e reabsorver a matriz óssea. A simulação computacional desse tipo de sistema biológico é frequentemente utilizada na tentativa de se entender o funcionamento e organização dos componentes desse sistema. Vários modelos foram elaborados nas últimas décadas empregando diversas estratégias de modelagem. Com frequência, modelos mecanicistas utilizam sistemas de equações diferenciais para descrever o comportamento local das variáveis biológicas, enquanto outros, como os fenomenológicos, tendem a utilizar equações que descrevem o resultado final do comportamento, sem focar tanto em como ele ocorreu. O objetivo desta dissertação é estudar o comportamento do modelo do remodelamento ósseo proposto por Lemaire em um ambiente bidimensional através do método dos elementos finitos. O sistema foi estruturado por três tipos celulares, osteoblastos responsivos, osteoblastos ativos e osteoclastos, e quatro tipos de moléculas sinalizadoras, PTH, TGF- β , RANKL e OPG. Após sua implementação, o sistema foi testado e seu comportamento analisado pela correspondência aos dados experimentais e aos resultados obtidos em outros modelos. Ao ser corroborado por esses dados, o sistema desenvolvido possibilita estudos mais avançados, como na adição de novas variáveis biológicas ou de uma abordagem em um estado tridimensional.

Palavras-chave: Remodelamento; Método dos elementos finitos; Equações diferenciais; Mecanotransdução.

Abstract

Bone tissue is a dynamical system able to repair its structure due to biomechanical stimuli. Specialized cell groups, such as osteoblast and osteoclasts, are responsible for producing and removing bone matrix. Computational simulations of biological systems are frequently employed in attempts to understand how these systems are organized and its organization. Several models have been published in the past decades, based on different modeling strategies. Models which focus on biological variables often rely on system of differential equations, while others, based on phenomenological studies, mostly are applied in procedures such as the finite elements method. The objective of this dissertation is to analyze the behavior of the bone remodeling model proposed by Lemaire in a two dimensional space with the finite elements method. The system was structured by three different cells, responsive active osteoblasts and osteoclasts, and four types of signaling molecules, PTH, TGF- β , RANKL and OPG. After its implementation, the system was tested and compared against experimental data and other models. As long as this new system is reliable, it can be upgraded to more advanced studies, with new biological variables or a three dimensional space.

Key-words: Remodeling; Finite element method; Differential equations; Mecanotransduction.

Lista de Figuras

Figura 2.1	Detalhes da anatomia óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).	6
Figura 2.2	Estágios de diferenciação da linhagem osteoblástica, adaptado de Crockett (2011). Quadros em cinza indicam marcadores moleculares, quadros em amarelo proteínas que estimulam a diferenciação.	7
Figura 2.3	Estágios de diferenciação da linhagem osteoclástica, adaptado de Crockett (2011). Quadros em cinza indicam marcadores moleculares, quadros em amarelo proteínas que estimulam a diferenciação	9
Figura 2.4	Organização celular do BMU no remodelamento (MATSUO; IRIE, 2008). . .	11
Figura 2.5	Comportamento da função taxa de remodelamento, adaptado de Jacobs (1994). (RUBERG, 2003)	18
Figura 2.6	Relação entre a densidade aparente e a área de superfície específica (CORSO, 2006)	18
Figura 2.7	Estrutura lógica do modelo de Lemaire, 2003.	27
Figura 2.8	Combinação das funções de mecanoregulação	34
Figura 2.9	Representação visual do deslocamento infinitesimal após deformação de um sólido qualquer	36
Figura 2.10	Vetor de tensão	38

Figura 2.11 Componentes cartesianos do tensor de tensões.	39
Figura 2.12 Estado plano de tensões. Corpos com uma dimensão muito menor do que as demais podem ser simplificados ao estado plano.	44
Figura 2.13 Estado plano de deformações. Corpos com uma dimensão muito maior do que as demais podem ser simplificados ao estado plano.	44
Figura 2.14 Condições de contorno natural e essencial	47
Figura 2.15 Representação da função de forma em uma perspectiva global.	55
Figura 2.16 Exemplo de malha de elementos finitos. Detalhe para a interpolação da solução em um elemento.	56
Figura 2.17 Transformação do sistema de coordenadas global <i>a)</i> para local <i>b)</i> de cada elemento.	57
Figura 2.18 Elemento Q8 no sistema de coordenadas locais.	59
Figura 2.19 Elemento com coordenadas isoparamétricas e de extrapolação nodal. I, II, III e IV indicam os pontos de Gauss	63
Figura 3.1 Malha e condições de contorno em uma geometria de osso femoral proximal	70
Figura 3.2 Fluxograma do modelo do remodelamento ósseo	76
Figura 3.3 Radiografia do fêmur proximal (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002)	76
Figura 3.4 Composição das funções do remodelamento elaborados por Scheiner (2012)	

com dois limites de energia de deformação.	77
Figura 3.5 Fluxograma para decisão de estado de tensão, proposta 2.	78
Figura 4.1 Estudo de convergência da malha. Erro relativo em relação a número de nós	79
Figura 4.2 Estudo de convergência da malha. Erro relativo em relação a número de elementos	79
Figura 4.3 a) Adição de 100 pM dia^- de RANKL entre os dias 30 e 100 e 300 pM dia^- de OPG entre os dias 70 e 140. b) Adição de 30 pM dia^- de PTH entre os dias 50 e 100.	80
Figura 4.4 Casos da estudo do remodelamento pelo modelo de Lemaire adaptado. R - Osteoblastos Responsivos, B - Osteoblastos ativos, C - Osteoclastos. a) Adição de 0.0005 pM dia^- esquerda e b) retirada de 0.0005 pM dia^- de Osteoblastos Ativos. Manipulações aplicadas entre os dias 50 e 100	81
Figura 4.5 Casos da estudo do remodelamento pelo modelo de Lemaire adaptado. R - Osteoblastos Responsivos, B - Osteoblastos ativos, C - Osteoclastos. a) Adição de 0.0001 pM dia^- esquerda e b) retirada de 0.0001 pM dia^- de Osteoclastos. Manipulações aplicadas entre os dias 50 e 100.	82
Figura 4.6 Casos da estudo do remodelamento pelo modelo de Lemaire adaptado. R - Osteoblastos Responsivos, B - Osteoblastos ativos, C - Osteoclastos. a) Adição de 0.0001 pM dia^- esquerda e b) retirada de 0.0001 pM dia^- de Osteoblastos Responsivos. Manipulações aplicadas entre os dias 50 e 100.	83
Figura 4.7 Resultado para a distribuição de densidade aparente para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).	85
Figura 4.8 Tensões principais máximas (σ_1) para a proposta 1 (remodelamento por energia	

de deformação).	86
Figura 4.9 Tensões principais de cisalhamento (σ_{12}) para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).	87
Figura 4.10 Tensões principais mínimas (σ_2) para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).	88
Figura 4.11 Distribuição da energia de deformação para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).	89
Figura 4.12 Resultado para a distribuição de densidade aparente para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).	90
Figura 4.13 Tensões principais máximas (σ_1) para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).	91
Figura 4.14 Tensões principais de cisalhamento (σ_{12}) para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).	92
Figura 4.15 Tensões principais mínimas (σ_2) para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).	93
Figura 4.16 Distribuição do valor da tensão hidrostática para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).	94
Figura 4.17 Resultado para a distribuição de densidade aparente para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).	95
Figura 4.18 Tensões principais máximas (σ_1) para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).	96

Figura 4.19 Tensões principais de cisalhamento (σ_{12}) para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).	97
Figura 4.20 Tensões principais mínimas (σ_2) para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).	98
Figura 4.21 Distribuição da energia de deformação desviadora para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).	99
Figura 4.22 Distribuição da densidade no remodelamento por energia de deformação hidrostática.	100
Figura 5.1 Distribuição da densidade aparente modelo de Isotrópico de Stanford, por Jacobs (1994). Obtido em(RUBERG, 2003)	104
Figura 5.2 Distribuição da densidade aparente modelo de Hazelwood (2001). Obtido em(RUBERG, 2003)	105
Figura 5.3 Distribuição da densidade aparente na simulação de Weinans (1992). Obtido em(RUBERG, 2003)	105

Lista de Tabelas

Tabela 2.1	Tabela de conversão de índices, notação de Voigt (IJ) e tensorial ($ijkl$) para elasticidade isotrópica bidimensional	53
Tabela 2.2	Tabela de coordenadas dos pontos de Gauss nos dois sistemas de coordenadas	62
Tabela 3.1	Condições de contorno do problema	69
Tabela 3.2	Parâmetros do modelo de Lemaire (2004) adaptado, com Pivonka (2008) e Scheiner (2012).	74

Lista de Siglas

BMD	Bone Mineral Density
BMU	Bone Multicellular Unit
RANKL	Ligante ativador do receptor do fator nuclear κ -B
OPG	Osteoprotegerina
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
CSF	Fator estimulante de colônia
M-CSF	Fator estimulante de colônia de macrófagos
PTH	Hormônio da paratireoide
TGF- β	Fator de transformação do crescimento β
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insula 1
IGF-2	Fator de crescimento semelhante a insula 2
BMP	Proteína morfogenética do osso
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
ECM	Matriz extracelular
IFN- γ	Interferon γ
IFN- β	Interferon β

Lista de Símbolos

E	Módulo de Elasticidade
ν	Coeficiente de Poisson
ρ	Densidade óssea
\bar{u}	Vetor descolamento
$\bar{\epsilon}$	Vetor de deformação
$\bar{\sigma}$	Vetor de tensões
$\bar{t}_{\bar{n}}$	Vetor de tensão referente a normal \hat{n} e ao ponto \mathbf{x}
$[\epsilon]$	Tensor de deformação infinitesimal
$[\omega]$	Tensor das rotações infinitesimais
$[\sigma]$	Tensor de tensões
$I_{\sigma}, II_{\sigma}, III_{\sigma}$	Primeiro, segundo e terceiro invariantes do tensor de tensões
$[\sigma^*]$	Tensor de tensões escrito por tensões principais
$[\sigma^H]$	Tensor de tensões hidrostáticas
$[\sigma^S]$	Tensor de tensões desviadoras
$[\epsilon^S]$	Tensor de deformações desviadoras
(C)	Tensor constitutivo de quarta ordem
$[D]$	Tensor constitutivo isotrópico linear na notação de Voigt
δ_{ij}	Função delta de Kronecker
ϵ_m	Média das deformações principais
σ_m	Média das tensões principais
w^S	Energia de deformação desviadora
w^H	Energia de deformação hidrostática
Γ_k	Condição de contorno natural
Γ_g	Condição de contorno essencial

Huiskes, 1987

A	Constante de ajuste para o remodelamento
A_{ij}	Matriz dos coeficientes de remodelamento
B_{ij}	Matriz dos coeficientes de remodelamento
X	Superfície característica perpendicular
α	Constante de ajuste para o remodelamento
U	Energia de deformação
$U_n(\mathbf{x})$	Energia de deformação de equilíbrio homeostático para um dado ponto \mathbf{x}
σ_{eff}	Tensão efetiva
c	Constante de ajuste
c'	Constante de ajuste
s	Meio comprimento da área de equilíbrio de remodelamento em energia de deformação
C_e	Inclinação da curva da taxa de remodelamento

Pivonka, 2008

BV	Volume ósseo
k_{form}	Taxa de formação óssea
k_{res}	Taxa de reabsorção óssea
COB_p	Osteoblastos responsivos
Π_w	Função de mecanoregulação
$\Pi_{w_{equil.}}$	Valor da função de mecanoregulação no equilíbrio
λ	Parâmetro de regulação da função de mecanoregulação
w	Energia de deformação
$w_{equil.}$	Valor da energia de deformação no equilíbrio

P_{RANKL_w} Função de mecanoregulação da produção de RANKL pela energia de deformação

Lemaire, 2004

O	OPG
L	RANKL
K	Receptor de RANKL
$O \bullet L$	Complexo formado por OPG e RANKL
$K \bullet L$	Complexo formado por RANKL e seu receptor
P	PTH
R	Osteoblastos reativos
B	Osteoblastos ativos
C	Osteoclastos
P_R	Receptores de PTH
$P_R \bullet P$	Complexo formado por PTH e seu receptor
p_i	Taxa de produção de uma citocina i qualquer
d_i	Taxa de destruição de uma citocina i qualquer
k_j	Taxa da reação j
K_O^P	Taxa de produção mínima de OPG
I_O	Taxa de administração externa de OPG
π_P	Fração de receptores de PTH ocupados
r_L	Diferença entre a taxa de produção e destruição de RANKL
K_L^P	Capacidade máxima de RANKL
I_L	Taxa de administração externa de RANKL
k_O	Taxa de destruição de OPG
π_L	Fração de receptores de RANK ocupados por RANKL
S_P	Produção total de PTH
I_P	Taxa de administração externa de PTH

R_T^P	Número constante de receptores de PTH por célula
π_C	Fração de receptores de $TGF - \beta$ ocupados pelo ligante

Farani, 2009

$[H]$	Tensor Remodelamento, matriz Remodelamento
$[D]$	Tensor Dano, matriz Dano
$[\hat{H}]$	Tensor Fabric, matriz Fabric
$[Y]$	Tensor Força Termodinâmica, matriz Força Termodinâmica
$[S]$	Tensor Flexibilidade, matriz Flexibilidade
$[C]$	Matriz Constitutiva para o osso danificado
$[J]$	Tensor que quantifica a influência relativa das partes esférica e desviadora do tensor $[Y]$, matriz que quantifica a influência relativa das partes esférica e desviadora da matriz $[Y]$
ρ	Densidade aparente
$\hat{\rho}$	Densidade do tecido ósseo sem porosidade (porosidade nula)
e	Fração de volume ósseo
β	Parâmetro experimental
$\tilde{\sigma}$	Vetor de tensão efetiva
$\tilde{\epsilon}$	Vetor de deformação efetiva
\hat{E}	Módulo de elasticidade para o osso íntegro (não danificado)
ν	Coefficiente de Poisson
$\hat{\lambda}$	Parâmetro de Lamé
$\hat{\mu}$	Parâmetro de Lamé
χ	Energia livre de Helmholtz
U	Energia densidade de deformação
ω	Parâmetro cujo valor pertence ao intervalo fechado $[0,1]$
g^r, g^f	Funções que determinam a “zona morta”

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Objetivos	3
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
2.1	BIOLOGIA ÓSSEA	4
2.1.1	Anatomia	4
2.1.2	Composição celular	7
2.1.3	Remodelamento	9
2.1.4	Controle molecular do remodelamento	11
2.1.5	Revisão da literatura: modelos matemáticos do remodelamento ósseo	14
2.1.5.1	Huiskes, Fyhrie e Carter (1986 - 1992)	14
2.1.5.2	O modelo isotrópico de Stanford (JACOBS, 1994)	16
2.1.5.3	McNamara (2007)	19
2.1.5.4	Farani (2009)	21
2.1.5.5	O modelo de Lemaire (2004). Interações parácrinas do remodelamento.	26
2.1.5.6	O modelo de Pivonka (2008) e as adaptações no modelo de Lemaire	32
2.1.5.7	Scheiner, 2012	33
2.2	APROXIMAÇÃO NUMÉRICA	35
2.2.1	Mecânica dos sólidos e elasticidade linear	36
2.2.1.1	Deslocamento e deformação	36
2.2.1.2	Tensão de Cauchy e Tensor de Tensões	37
2.2.2	Tensão hidrostática e desviadora	41

2.2.3	Elasticidade linear	42
2.2.4	Energia de deformação	45
2.2.5	Problema de valor de contorno	47
2.2.6	A forma fraca e a aproximação por Galerkin	48
2.2.7	O método dos elementos finitos	53
2.2.8	A construção das funções de interpolação	55
2.2.9	Elemento quadrilateral bilinear - Q4	57
2.2.10	Elemento quadrilateral quadrático - Q8.....	58
2.2.11	Elementos isoparamétricos e mudança de coordenadas.....	59
2.2.12	Recuperação de tensões	61
2.2.13	Estimativa de erro	64
2.2.14	O método de Runge-Kutta	66
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	69
3.1	Proposta 1: Energia de deformação	76
3.2	Proposta 2: Determinação pela tensão hidrostática	77
3.3	Proposta 3: Decomposição da energia de deformação na sua parcela desviadora	78
4	RESULTADOS.....	79
4.1	Malha de elementos finitos	79
4.2	Modelo do comportamento celular	80
4.3	Propostas do remodelamento	84
4.3.1	Proposta 1: Energia de deformação	85
4.3.2	Proposta 2: Tensão hidrostática	90
4.3.3	Proposta 3: Energia de deformação desviadora	95
5	DISCUSSÃO.....	101

6 CONCLUSÃO	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

1 INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é um sistema biológico e dinâmico capaz de adaptar sua estrutura através de um estímulo mecânico. O fenômeno foi observado pela primeira vez em 1892, quando o anatomista alemão Wolff reconheceu que parte do osso trabecular se orientava grosseiramente com a direção das tensões máximas (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006). Os ossos, não só o fêmur mas também as vértebras, a tíbia e o calcâneo, entre outros, tendem a mostrar esse alinhamento. A propriedade do material de variar sua rigidez conforme a direção, conhecida na mecânica por anisotropia, permite que os ossos resistam melhor a cargas sem depender somente do aumento da massa (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006).

Harold Frost, em 1969, descreveu como grupos celulares possivelmente se uniriam para remodelar o tecido, em um princípio conhecido como teoria do mecanostato. O processo envolve etapas sequenciais de ativação (A), reabsorção (R) e formação de tecido (F), sempre em parcelas discretas, regulado pela magnitude das deformações locais que ultrapassam um ponto limite (FROST, 1969). O princípio prevê que o aumento do esforço mecânico de um osso aumenta sua resistência, e o desuso mecânico de uma parte do corpo leva ao aumento da remoção de tecido e, assim, perda de densidade. Em ambos os casos a alteração da resistência mecânica é dada pelo fenômeno chamado de remodelamento ósseo (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006).

O sistema que mantém o remodelamento, desconhecido na época, é formado por um grupo de diversas células conhecido como unidade multicelular óssea (BMU, *bone multicellular unit*), que é composto por linhagens de osteoblastos e osteoclastos. Cada uma dessas diferentes células possui uma função específica e se comunicam entre si por sinais bioquímicos (MATSUO; IRIE, 2008). Por exemplo, enquanto algumas células são comprometidas com o aumento da massa dos ossos, outras são responsabilizadas pela remoção, e outras ainda pela definição do local onde ocorrerá o remodelamento.

Como qualquer outro mecanismo biológico, o sistema ósseo possui complexidade elevada que o torna difícil de ser compreendido. Esses sistemas complexos com frequência pos-

suem um vasto número de componentes com alto grau de interconectividade (HIGGINS, 2002). Diversos modelos matemáticos do remodelamento ósseo surgiram com propósito de melhor entender seu funcionamento. Trabalhos como de Huiskes (1987) e Jacobs (1994) se basearam em aproximações puramente matemáticas, enquanto Kroll (2000) e Lemaire (2004) consideraram variáveis biológicas.

Várias doenças podem levar a uma atividade anormal do remodelamento ósseo. A osteoporose, por exemplo, é uma patologia que acomete majoritariamente mulheres na menopausa, sendo o resultado da deficiência na produção de estrogênio. A concentração reduzida desse hormônio estimula a reabsorção de tecido, diminuindo a densidade óssea e aumentando a probabilidade de fraturas. Essa condição ocupa a posição de um dos maiores problemas de saúde pública (MELTON et al., 1992). Em um estudo referido como BRAZOS (*Brazilian Osteoporosis Study*) foi encontrado que cerca de 6% da população adulta em geral tinha sido diagnosticada com osteoporose, mas esse número pode ser maior considerando que 12,8% dos homens e 15,1% das mulheres acima de 50 anos tinham sofrido fraturas de baixo impacto, o que também indica osteoporose (PINHEIRO; EIS, 2010). Em outro estudo, o *São Paulo Osteoporosis Study* (SAPOS), foi encontrado que a prevalência da osteoporose era de 33% em mulheres acima de 40 anos, dado pela análise de densitometria óssea. Além disso, a fratura osteoporótica é um caso de grande preocupação, especialmente de quadril, já que a taxa de mortalidade chega a 23% (PINHEIRO et al., 2010). Doenças como câncer, artrite reumatoide, paratireoidismo e a doença de Paget, também afetam o comportamento do remodelamento ósseo, induzindo ao aumento da reabsorção e fragilizando a estrutura óssea (RAISZ, 1999; ROODMAN, 2001).

Estudos computacionais como os citados anteriormente podem ser usados para testar hipóteses sobre o remodelamento, variando desde a análise do efeito de hormônios como o paratormônio (PTH) na comunicação celular até o fenômeno de bloqueio de tensões (*stress-shielding*) causado por próteses (LEMAIRE et al., 2004; HUISKES et al., 1987). Neste contexto, a modelagem numérica e computacional auxilia na predição da organização de tais sistemas não lineares (IDEKER; WINSLOW; LAUFFENBURGER, 2006). O estudo matemático de fenômenos biológicos, portanto, pode auxiliar na tomada de decisões quanto a novos direcionamentos de pesquisas e intervenções farmacológicas.

Diversas outras questões fundamentais ainda permanecem em aberto. Diversos trabalhos tem sido elaborados na busca dos estímulos mecânicos necessários para iniciar o remodelamento ósseo. A mecanossensibilidade já foi correlacionada a carregamentos cíclicos, a energia de deformação ou o fluxo de fluídos em pequenos canais dentro da matriz óssea. No entanto, o mecanismo exato da estimulação mecânica ainda não foi esclarecido (CHEN et al., 2010).

1.1 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é estudar modelos matemáticos e computacionais para simular o comportamento mecanobiológico do remodelamento ósseo visando implementar um modelo baseado em conceitos da biologia e capaz de alterar as propriedades do material seguindo dados experimentais e coincidindo com as propriedades qualitativas do osso.

O trabalho possui como objetivos específicos os seguintes itens:

1. Implementar o modelo elaborado por Lemaire (2004), que considera variáveis biológicas e empregar adaptações ao modelo seguindo outros trabalhos, como propostos por Pivonka (2008) e Scheiner (2012).
2. Inserir um modelo do remodelamento ósseo em um algoritmo usando o Método dos Elementos Finitos com análise de um domínio bidimensional similar ao fêmur proximal e comparar com outros resultados da literatura.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 BIOLOGIA ÓSSEA

2.1.1 Anatomia

Os ossos são órgãos complexos e dinamismo considerável. Suas funções se estendem além de suportar as partes moles e proteger os órgãos vitais, como os contidos nas caixas cranianas e torácica. Também alojam e protegem a medula óssea, formadora das células do sangue, e proporcionam apoio aos músculos esqueléticos. Atuam também como depósito de cálcio, fosfato e outros íons, controlando o armazenamento ou liberação para manter constante a concentração desses importantes íons nos líquidos corporais (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A organização do tecido ósseo é bastante hierarquizada e envolve diversas estruturas. Considerando uma visão macroscópica, o tecido pode ser segregado em regiões cortical e esponjosa, que são encontradas em vários tipos ósseos. Nos ossos longos, as extremidades, conhecidas por epífises, são construídas predominantemente por osso esponjoso, recoberto por uma fina camada de osso cortical, enquanto a diáfise, porção mais central, é composta quase em sua totalidade por osso cortical. Os ossos curtos e chatos são formados por osso esponjoso no seu interior e revestido por osso cortical. No entanto, nos ossos chatos que formam o crânio, a parte cortical é chamada de tábua externa e interna, e a região interna, esponjosa, por díploe (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

O osso cortical ou compacto é uma massa contínua de tecido, frequentemente encontrado na região que forma o eixo dos ossos longos e na superfície de ossos chatos, e compreende cerca de 80% da massa total do sistema esquelético. Histologicamente existem dois tipos de tecido ósseo: o imaturo ou primário; e o maduro ou secundário. Os dois possuem as mesmas células e os mesmos constituintes da matriz, sendo grande parte formado por cristais de cálcio e moléculas orgânicas como o colágeno. O tecido primário é o que aparece primeiro, tanto no

desenvolvimento embrionário como na reparação das fraturas, sendo temporário e substituído por tecido secundário. No tecido ósseo primário as fibras de colágeno se dispõem irregularmente e com menor teor mineral (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Nos adultos, por outro lado, o tecido ósseo secundário é predominante. O osso cortical maduro contém estruturas lamelares cilíndricas conhecidas como osteons ou sistemas Haversianos, cujo tamanho varia em torno de 200 μm . Um dos principais parâmetros microestruturais do osso cortical é a porosidade. O osso cortical é muito denso, e a sua porosidade varia entre 5% e 20%. A porosidade do osso cortical é principalmente atribuída aos canais Haversianos, canais de Volkmann e às cavidades reabsorptivas. Estas cavidades são espaços temporários criados por células que removem tecido (osteoclastos) no estágio inicial do remodelamento. O espaço total ocupado por lacunas e canalículos é relativamente pequeno, contribuindo para aproximadamente 10% da porosidade total (WANG et al., 2010).

Os canais Haversianos estão localizados no centro dos osteons e contém vasos sanguíneos e nervos com um diâmetro próximo a 50 μm . A fronteira dos osteons que os separa do tecido que os envolve é a linha cimentícia. Outra estrutura compreende as lacunas e canalículos, que são regiões onde células conhecidas como osteócitos se alojam. Em um nível submicroscópico, a lamela é a unidade básica de construção dos osteons e da trabécula, composta por cristais de minerais e fibras de colágeno (WANG et al., 2010).

A parte trabecular dos ossos é recoberta pelo tecido cortical, nas cavidades medulares no final dos ossos longos e no interior de ossos chatos. A trabécula consiste em uma estrutura tridimensional de placas interconectadas por hastes com aproximadamente 200 μm . A porosidade trabecular varia entre 75% - 90%, o que possibilita o seu preenchimento por medula óssea (WANG et al., 2010).

Os ossos são recobertos por dois tipos de tecidos, internamente pelo endóstio e externamente pelo perióstio, que auxiliam na recuperação, crescimento e na nutrição do tecido. O primeiro contém uma camada de células osteogênicas e o segundo é formado por tecido conjuntivo fibroso. Este tecido conjuntivo é composto por fibras colágenas e fibroblastos e pode conter, na parte mais profunda, algumas células osteoprogenitoras, que se multiplicam e podem se diferenciar em osteoblastos, auxiliando no reparo e regeneração do tecido. O endóstio recobre as cavidades trabeculares, o canal medular, canais Haversianos e os de Volkmann.

A constituição cortical e trabecular é similar, a matriz orgânica é formada por colágeno tipo I, cristais de hidroxiapatita e água. As fibrilas de colágeno são depositadas numa forma organizada, e ao ser mineralizada, forma a lamela. Assim, o material ósseo, pode ser simplificado em um compósito de duas fases. Dentre os constituintes, a fase mineral ocupa até 60% da

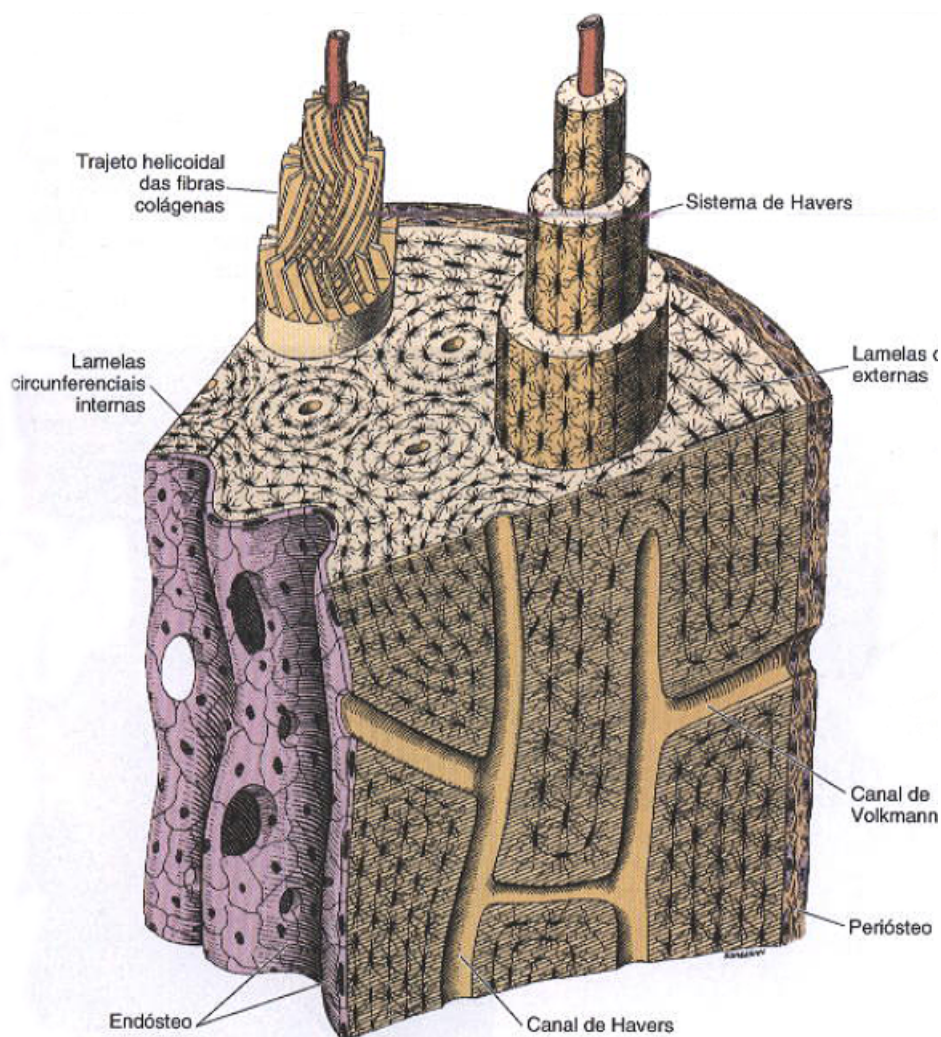


Figura 2.1: Detalhes da anatomia óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

massa, ou 40% do volume. A composição mineral é principalmente cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}), que formam a hidroxiapatita ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), com uma pequena fração de carbonato (CO_3^{2-}). A matriz orgânica ocupa cerca de 35% do volume, sendo mais de 90% de colágeno tipo I e outras proteínas não colagenosas, que, apesar da baixa quantidade, são de extrema importância para a estrutura do tecido. Água ocupa cerca de 25% do volume (WANG et al., 2010).

A composição dos ossos varia com a localização anatômica, idade e gênero. Por exemplo, para ambos os sexos, a pélvis possui a maior densidade mineral óssea (DMO), enquanto o braço esquerdo possui o mínimo. Para qualquer sub-região, a DMO é maior para homens do que mulheres. Na maioria das regiões, conforme a idade avança, a DMO tende a diminuir. A orientação das fibrilas de colágeno também é relacionada a ambos o sexo e idade. De forma geral, as fibras tendem a ser orientadas mais transversalmente nos idosos. A estabilidade da rede interligada de colágeno depende tanto das moléculas de colágeno como de proteínas que

promovem ligação intermolecular (ou reticulada) (WANG et al., 2010).

2.1.2 Composição celular

Os osteócitos, os osteoblastos e os osteoclastos são as três variações de células necessárias para o funcionamento do tecido ósseo. Cada tipo celular possui uma especialidade e interage com as demais células dependendo do contexto em que estão submetidas, como deformações da matriz extracelular acima do ponto de equilíbrio ou a presença de um conjunto de fatores de sinalização bioquímica.

Os osteoblastos são responsáveis pela deposição das fibras de colágeno tipo I, glicoproteínas e proteoglicanas que formam a matriz orgânica inicial, chamada de osteóide, além de mineralizar o tecido com hidroxapatita, mineral responsável pela rigidez óssea. Estas células fazem parte da linhagem osteogênica (formadora de osso) originária de células tronco do tipo mesenquimal, que residem na medula óssea e são capazes de se diferenciarem em outros fenótipos além de osteoblastos, como mioblastos, condroblastos e fibroblastos (células musculares, de cartilagem e do tecido conjuntivo, respectivamente) (CAPLAIN, 2005). Os osteoblastos são arredondados e formam um arranjo de células na superfície dos ossos que lembra um epitélio.

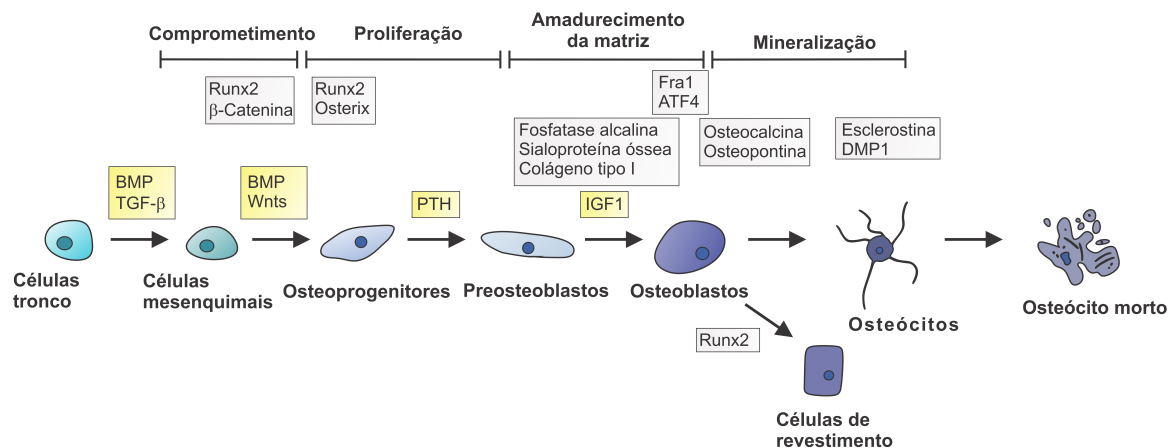


Figura 2.2: Estágios de diferenciação da linhagem osteoblástica, adaptado de Crockett (2011). Quadros em cinza indicam marcadores moleculares, quadros em amarelo proteínas que estimulam a diferenciação.

Durante o processo de mineralização, os osteoblastos demonstram intensa atividade de enzima fosfatase alcalina na membrana plasmática. Após a síntese e mineralização do osteóide, o tecido passará a ser composto por 50 a 70% de hidroxapatita e de 20 a 40% de matriz orgânica, e mais alguns elementos em baixa porcentagem (CLARKE, 2008; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). A linhagem osteoblástica pode ser dividida em sete estágios. Inicialmente

as células tronco e mesenquimais são comprometidas à linhagem, evitando que seja expresso o fenótipo para outros tipos, como musculares, cartilaginosas e de tecido conjuntivo (mioblastos, condroblastos e fibroblastos, respectivamente). Nas etapas seguintes o osteoblasto amadurece, formando osteoprogenitores, preosteoblastos e osteoblastos ativos (figura 2.2). A diferenciação final transforma os osteoblastos em osteócitos ou células de revestimento. Em cada estágio o tipo celular expressa um conjunto de genes que caracterizam o fenótipo. Estas proteínas são chamadas de marcadores moleculares e podem ser proteínas de sinalização interna ou enzimas com efeitos concretos, como a fosfatase alcalina nos osteoblastos (CROCKETT et al., 2011)

Com a construção do osteóide e sua mineralização, uma parcela dos osteoblastos entra em apoptose¹ e outra parcela acaba encapsulada na própria matriz. Estes osteoblastos que estão alojados dentro do tecido começam a se diferenciar em osteócitos e ao mesmo tempo emitem longas extensões de suas membranas plasmáticas que chegam até os osteócitos adjacentes que também estão em desenvolvimento (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006). Dentro dos canalículos, os prolongamentos dos osteócitos estabelecem contatos através de junções comunicantes, por onde podem passar pequenas moléculas e íons de um osteócito para o outro. A pequena quantidade de material extracelular presente no espaço entre os osteócitos e a matriz óssea também constitui uma via de transporte de nutrientes e metabólitos entre os vasos sanguíneos e os osteócitos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A função primária dos osteócitos é proporcionar mecanossensibilidade ao tecido a partir de pistas mecânicas como o fluxo de fluídos que envolvem essas células ou a deformação direta da matriz. De igual importância, estas células também são responsáveis pela mecanotransdução, ou a capacidade de desencadear uma resposta coerente frente ao estímulo mecânico através de fatores bioquímicos que afetam osteoblastos e osteoclastos (SANTOS; BAKKER; KLEIN-NULEND, 2009).

Os osteoclastos são células multinucleadas com, em média, dez núcleos, podendo variar entre seis até 50 núcleos (JAWORSKI; DUCK; SEKALY, 1981). Sua morfologia e bem característica, são células móveis, gigantes e com ramificações extensas e irregulares. Os osteoclastos são encontrados com frequência reabsorvendo tecido na superfície trabecular, em cavidades conhecidas como lacunas de Howship, ou no osso cortical, nos canais Haversianos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; CLARKE, 2008).

Estas células se originam a partir de monócitos que são células do sistema imune provenientes da medula óssea e em contato com o tecido ósseo, unem-se para formar os osteoclastos multinucleados. A diferenciação de monócitos em osteoclastos é induzida por duas proteínas

¹Morte celular programada.

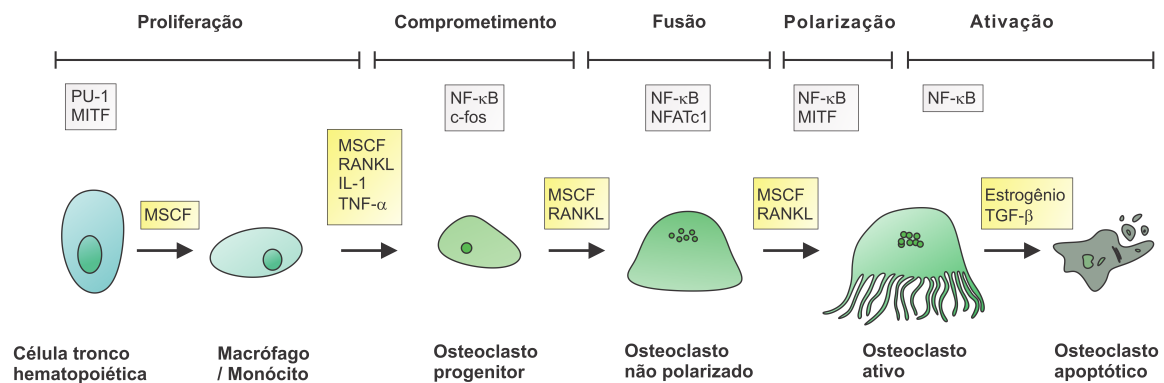


Figura 2.3: Estágios de diferenciação da linhagem osteoclástica, adaptado de Crockett (2011). Quadros em cinza indicam marcadores moleculares, quadros em amarelo proteínas que estimulam a diferenciação

sinalizadoras conhecidas como RANKL e M-CSF, que são suficientes e necessárias para o amadurecimento (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2003). Ambas são sintetizadas por osteoblastos e inicialmente estimulam a fusão e migração das células precursoras (monócitos e macrófagos). Já o progresso a partir deste ponto, após a fusão até o amadurecimento completo, requer somente a presença de RANKL (figura 2.3) (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006).

A adesão dos osteoclastos com a superfície óssea faz com que sua morfologia se polarize, de forma que parte da membrana celular voltada para a matriz óssea apresenta prolongamentos vilosos e irregulares. A maioria desses prolongamentos tem a forma de folhas ou pregas que se subdividem. Próximo a área existe uma região chamada de zona clara e é um local de adesão do osteoclasto com a matriz óssea e cria um microambiente fechado, onde tem lugar a reabsorção óssea. Os osteoclastos produzem e então secretam vesículas dentro deste ambiente fechado que contêm ácido (H^+), que desmineralizam a matriz inorgânica dos ossos, colagenases, que degradam enzimaticamente a matriz orgânica, e outras hidrolases. A atividade dos osteoclastos é coordenada por citocinas² e por hormônios como calcitonina e paratormônio, secretados pela tireóide e pela paratireóide (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; CLARKE, 2008).

2.1.3 Remodelamento

O remodelamento é o processo de renovação de tecido ósseo que mantém a sua resistência mecânica e a homeostase mineral (CLARKE, 2008). O processo envolve a remoção contínua de pequenas quantidades de tecido antigo e a reposição destas áreas por uma nova matriz orgânica seguida de sua mineralização. Cerca de 10% do tecido ósseo é renovado todo o ano (PROFF; ROMMER, 2009). A absorção e reposição evita o acúmulo de microdanos na

²Pequenas proteínas sinalizadoras que atuam localmente (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004)

estrutura óssea e atua durante toda a vida de um indivíduo.

O processo é descrito como um ciclo que consiste de três etapas: (i) diferenciação de monócitos em osteoclastos, seguida do início da reabsorção que dura em torno de três semanas. Com o progresso da reabsorção, os osteoclastos sinalizam a transição (ii), ou seja, a ativação de osteoblastos para a iniciação da deposição de tecido ósseo, processo que se prolonga por pelo menos três meses. Por fim, (iii) a formação do tecido é interrompida gradualmente até ser finalizado (MATSUO; IRIE, 2008; HARADA; RODAN, 2003).

Na ativação, os precursores de osteoclastos são recrutados para a região onde deve ocorrer a reabsorção a partir da circulação sanguínea. Os osteoclastos reabsorvem o tecido durante duas a quatro semanas em cada ciclo de remodelamento. A formação e a ativação da reabsorção pelos osteoclastos é regulada por vários fatores bioquímicos, como o NF- κ B (RANKL), osteoprotegerina (OPG), IL-1, IL-6, fator de estimulação colonial (CSF), hormônio da paratireoide, vitamina D e calcitonina (CLARKE, 2008).

Durante a fase da reversão, a reabsorção óssea é reduzida e a formação de tecido se torna predominante. A sinalização para esta mudança possui muitos candidatos e inclui o TGF- β , IGF-1, IGF-2, diversas BMPs, PDGF e FGFs. A concentração de TGF- β na matriz é correlacionada com padrões histomorfométricos que indicam absorção e formação de tecido ósseo e com serum de osteocalcina e fosfatase alcalina, que são marcadores do remodelamento (CLARKE, 2008). Esta proteína sinalizadora é liberada da matriz óssea durante a reabsorção e inibe a atividade dos osteoclastos.

Outra hipótese sugere que o gradiente de deformações na lacuna seja um meio de sinalização para a reversão. Conforme os osteoclastos removem parte do tecido na frente do cone de remodelamento, a deformação é reduzida na dianteira e se eleva na parte traseira. Este gradiente pode levar a ativação sequencial de osteoclastos e osteoblastos, onde os osteoclastos são estimulados pela deformação reduzida e os osteoblastos pela alta deformação (CLARKE, 2008).

Este acoplamento de osteoclastos e osteoblastos é chamado de unidade multicelular básica (*basic multicellular unit*, BMU) que, conforme vai se deslocando através do tecido ósseo, forma um cone de substituição liderado pelos osteoclastos e seguido por osteoblastos. Ao final do processo, nas regiões intracorticais, um novo ósteon será formado (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006).

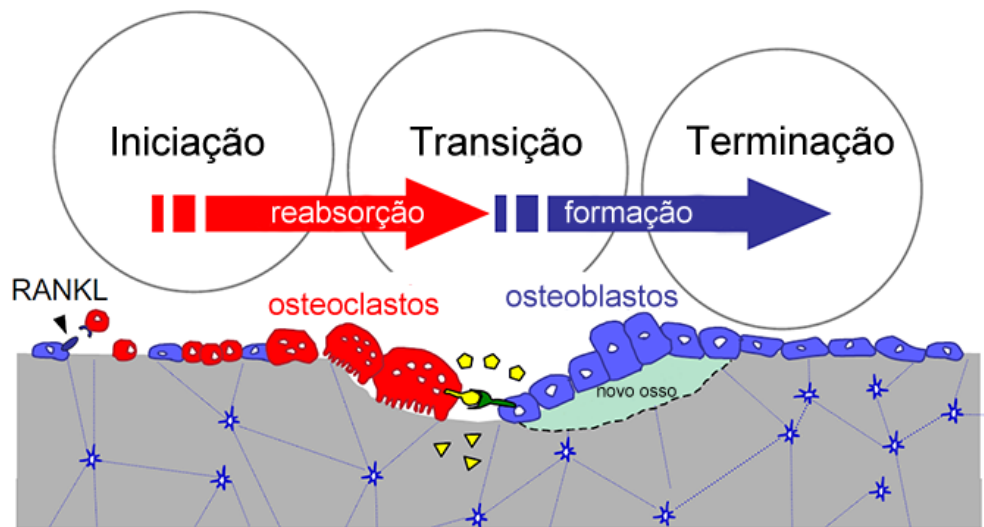


Figura 2.4: Organização celular do BMU no remodelamento (MATSUO; IRIE, 2008).

2.1.4 Controle molecular do remodelamento

A diferenciação e a reabsorção óssea pelos osteoclastos requer a presença de duas moléculas sinalizadoras produzidas por osteoblastos: M-CSF (fator estimulador de colônia de macrófagos) e RANKL (ligante do receptor RANK) (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2003). Entretanto, os osteoblastos podem sintetizar uma proteína chamada osteoprotegerina (OPG) que atua como um falso receptor para RANKL, diminuindo sua concentração efetiva e consequentemente reduzindo a diferenciação de osteoclastos (CLARKE, 2008; MATSUO; IRIE, 2008).

O balanço da síntese entre RANKL e OPG depende do contexto e dos sinais que estas células recebem. Por exemplo, a regulação do cálcio plasmático pelo hormônio da paratireoide (PTH) é dada por sua capacidade de inibir a expressão de OPG e induzir a de RANKL em osteoblastos, assim, aumentando reabsorção de cálcio no esqueleto por osteoclastos (HUANG et al., 2004). De fato, grande parte das proteínas sinalizadoras, como $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-11, hormônio da tireoide, vitamina D3 e PGE2, que interferem no metabolismo ósseo agem através desse eixo, conceito denominado de teoria da convergência (SILVESTRINI et al., 2005).

Antes da ativação dos osteoclastos por RANKL, outros sinais são necessários para comprometer os precursores para a linhagem osteoclástica. Por exemplo, ensaios *in vitro* indicam que o estímulo daqueles precursores com RANKL somente induz a diferenciação de parte das células em osteoclastos, sendo que a outra parte se torna macrófagos (FOX; LOVIBOND, 2005). Outro indício é que os osteoclastos são raramente vistos fora do sistema esquelético, apesar da expressão de RANKL e do receptor RANK em outras células, como fibroblastos. O fator de transformação do crescimento β é uma citocina relacionada a diversos processos

biológicos, incluindo proliferação celular, sobrevivência, diferenciação, migração e produção de matriz extracelular (ECM, *extracellular matrix*). A capacidade deste fator é apropriada em eventos de maior escala como respostas imune, angiogênese, regeneração, desenvolvimento e formação óssea. Várias células ósseas produzem as variantes desta proteína (TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3) e seus receptores. De fato, os ossos são os maiores repositores de TGF- β_1 , grande parte armazenada na matriz extracelular em uma forma inativa, e são ativadas pela ação de osteoclastos (FOX; LOVIBOND, 2005; JANSSENS et al., 2005).

Estudos indicam que o TGF- β é um importante regulador da atividade de osteoblastos e osteoclastos, com participação no ciclo do remodelamento. A princípio, o TGF- β é capaz de marcar os monócito que se tornarão osteoclastos e amplificar o sinal do RANKL. Uma vez que um monócito é comprometido a uma linhagem, ele se tornam imune a sinalização de outras citocinas e não poderão tomar outra rota de diferenciação (FOX; LOVIBOND, 2005).

Duas hipóteses descrevem como o TGF- β influencia a diferenciação de monócitos em osteoclastos. A hipótese clássica, ou direta, afirma que a citocina se opõe ao estímulo inflamatório que os monócitos recebem. Durante os estágios iniciais da resposta inflamatória, IFN- γ e outras citocinas promovem a diferenciação dos monócitos em macrófagos, que são encarregados de confrontar a ameaça patogênica. Os mediadores IFN- γ e IFN- β também são inibidores potentes da formação de osteoclastos. Conforme o evento prossegue e os patógenos são eliminados, a concentração de TGF- β aumenta, o que suprime a sinalização das citocinas inflamatórias e gera um ambiente propício para o reparo do tecido (FOX; LOVIBOND, 2005).

A segunda via de sinalização da TGF- β é chamada de indireta e esta envolvida na limitação do número de osteoblastos. Como já descrito, a diferenciação dos osteoclastos requer a sinalização de RANKL, que é contrabalanceado por OPG, ambos produzidos por osteoblastos. Os osteoblastos também possuem receptores para TGF- β , e respondem rapidamente aumentando a concentração de OPG enquanto também reduzem a produção de RANKL. Essa inversão de sinalização pelos osteoblastos limita a taxa de diferenciação de osteoclastos a níveis mínimos, além de iniciar a apoptose dos osteoclastos ativos pela falta de estímulo por RANKL. Dados experimentais suportam esta hipótese, já que em culturas mistas de monócitos e osteoblastos a adição de TGF- β inibe a formação de osteoclastos, contrariando a sinalização direta (FOX; LOVIBOND, 2005).

A ideia de que o TGF- β possa ser tanto estimulador como inibidor da linhagem osteoclástica parece ser de pouco valor fisiológico. O osteoblastos e monócitos são frequentemente encontrados juntos na superfície óssea, e os próprios osteoblastos produzem TGF- β , o que poderia ser dito que o efeito negativo do fator de crescimento seria dominante. No entanto,

foi sugerido que a influência do TGF- β é mais complicado do que proposto. Alguns pesquisadores sugerem que níveis baixos de TGF- β aumentam a produção de RANKL enquanto concentrações altas, como visto após sua liberação da matriz extracelular durante a reabsorção óssea, inibem a síntese de RANKL e promovem a de OPG (FOX; LOVIBOND, 2005). Essas evidências sugerem que o sistema seja organizado da seguinte forma: o TGF- β disponível antes da reabsorção, que está em baixas concentrações, comprometem os monócitos para a linhagem osteoclástica, além estimular a produção de RANKL. Os osteoclastos já maduros reabsorvem o tecido e liberam o TGF- β armazenado no microambiente. O fator liberado proporciona uma retroalimentação negativa que impede a reabsorção excessiva de osteoclastos, invertendo a proporção entre RANKL e OPG, favorecendo o último. É sugerido, também, que o TGF- β seja um dos fatores importantes para o acoplamento entre osteoclastos e osteoblastos no remodelamento (FOX; LOVIBOND, 2005).

Os osteoblastos também sofrem a ação do TGF- β . Foi proposto que sua influência é positiva nos primeiros estágios de diferenciação dos osteoblastos, recrutando progenitores, estimulando sua proliferação e estimulando diferenciação. As fases mais tardias são correlacionadas a fatores como da proteína morfogenética óssea (BMPs, *bone morphogenetic proteins*) (JANSSENS et al., 2005).

Um sinalizador central no remodelamento é o hormônio da paratireoide. O PTH é produzido nas glândulas paratireoides por células chamadas de *células principais*, que possuem grande sensibilidade a concentração de cálcio extracelular, sendo um fator de controle da produção do hormônio (POOLE; REEVE, 2005). Sua função está intimamente ligada ao controle das concentrações extracelulares de cálcio e fosfato pela redução da reabsorção intestinal, da excreção renal e pela administração da atividade das células nos ossos (GUYTON; HALL, 2006). Este hormônio pode desempenhar um papel catabólico ou anabólico, dependendo se for uma estimulação contínua ou intermitente. A administração intermitente de PTH aumenta rapidamente a superfície de mineralização e a taxa de aposição mineral nas regiões trabeculares, efeito que é ligado a capacidade do PTH de aumentar a proliferação, diferenciação e sobrevivência de osteoblastos.

Dados histomorfométricos do osso trabecular de modelos animais e humanos que receberam doses intermitentes de PTH indicam um aumento de três a cinco vezes das superfícies de mineralização. Esse aumento é correlacionado com o maior número de osteoblastos (JILKA, 2007). Jilka e colegas ainda afirmam que a influência da administração intermitente de PTH aumenta a osteoblastogênese e atenúa a taxa de apoptose de osteoblastos em experimentos *in vivo* e *in vitro*, o que aumenta o número de osteoblastos e prolonga o tempo de vida dessas células.

Os osteócitos e as *lining cells* parecem ter sua parcela na função anabólica do PTH. Há indícios que essas células que revestem as superfícies ósseas podem ser convertidas em fenótipo de osteoblasto ativo na exposição ao hormônio (POOLE; REEVE, 2005). Já os osteócitos parecem contribuir reduzindo a produção da esclerostina, uma proteína que inibe a atividade e induz a apoptose de osteoblastos, e essa proteína parece ser responsável por manter as *lining cells* em estado quiescente (POOLE; REEVE, 2005).

Menos se sabe sobre as causas da reabsorção durante a aplicação contínua de PTH. Vários estudos apontam que para a possibilidade de que o PTH em doses contínuas aumente a produção de RANKL e seja a causa da redução da massa óssea (POOLE; REEVE, 2005).

Mas o PTH também aumenta a taxa de reabsorção óssea através da ativação de osteoclastos. No entanto, a sinalização não pode ser direta pois, aparentemente, essas células não possuem receptores para o hormônio. O mecanismo proposto envolve o eixo RANKL/OPG, de modo que o hormônio promove a síntese da primeira proteína e a inibição da segunda, considerando um tratamento intermitente (BILEZIKIAN; RAISZ; J., 2008).

2.1.5 Revisão da literatura: modelos matemáticos do remodelamento ósseo

2.1.5.1 Huiskes, Fyhrie e Carter (1986 - 1992)

Diversos pesquisadores elaboraram modelos matemáticos que simulam o remodelamento ósseo. A base desses modelos é a lei de Wolff, que prediz uma relação entre as tensões transferidas pelos ossos e sua arquitetura, o que confere a capacidade de adaptação da estrutura e gera os padrões de sua organização. A lei de Wolff, como afirmado por Huiskes (HUISKES et al., 1987) não é uma lei científica propriamente dita, mas sim uma "série de observações qualitativas". Assim, a teoria não é adequada para a predições quantitativas.

Durante a década de 80, dois modelos tiveram importância substancial. Fyhrie e Carter (FYHRIE; CARTER, 1986) assumiram que os ossos corticais eram ossos trabeculares densificados. Além disso, assumiu-se que os ossos eram formados por um material capaz de se adaptar, com o objetivo de alinhar as trabéculas no sentido das orientações das tensões principais e de controlar sua densidade em torno de uma tensão efetiva (HUISKES et al., 1987). A equação que controla a densidade é dado por,

$$\rho = A\sigma_{eff}^{\alpha} \quad (2.1)$$

onde A e α são constantes e σ_{eff} é a tensão efetiva. A tensão efetiva é determinada por um critério de falha ou por energia de deformação elástica. Outras considerações pelo grupo foram que $\alpha = \frac{1}{2}$ e que $\sigma_{eff}^2 = 2EU$, tal que E seria a média do módulo de elasticidade e U a energia de deformação. Aplicando também a relação $E = c\rho^3$, a equação (2.1) é redefinida,

$$\rho = c'U \quad (2.2)$$

onde c' é uma constante.

A teoria da *elasticidade adaptativa* foi elaborada por Cowin e colegas (HUISKES et al., 1987) para descrever o comportamento do osso cortical. Foi assumido que o osso cortical possui um estado de deformação de equilíbrio para cada ponto e uma mudança de carga normal induz o remodelamento. O modelo ainda separa o remodelamento entre interno e superficial. No primeiro caso, o remodelamento ocorre mudando somente a densidade, assim, afetando o módulo de elasticidade.

$$\frac{dE}{dt} = A_{ij}(\epsilon_{ij} - \epsilon_{ij}^0) \quad (2.3)$$

tal que E é o módulo de elasticidade local, ϵ_{ij} é o tensor de deformações atuais, ϵ_{ij}^0 é o tensor de equilíbrio e A_{ij} é a matriz dos coeficientes de remodelamento. No remodelamento superficial, a única alternativa é adicionar ou remover material na parte mais externa.

$$\frac{dX}{dt} = B_{ij}(\epsilon_{ij} - \epsilon_{ij}^0) \quad (2.4)$$

onde X é a superfície característica perpendicular a superfície externa do cilindro do osso, e B_{ij} são os coeficientes de remodelamento.

O modelo proposto por Huiskes utiliza uma abordagem diferente. A variável de controle, ao invés do tensor de deformações, é a densidade da energia de deformação (U), levando em conta que cada ponto possui o seu ponto de equilíbrio homeostático de energia de deformação (U_n). Outra consideração foi o emprego da zona de equilíbrio ou ociosa, de tamanho $2s$, onde o estímulo ocorreria em outras duas zonas, uma para a reabsorção e outra para a aposição de tecido. Portanto, se tem:

$$\frac{dE}{dt} = \begin{cases} C_e(U - (1+s)U_n) & \text{se } U > (1+s)U_n \\ 0 & \text{se } (1-s)U_n \leq U \leq (1+s)U_n \\ C_e(U - (1-s)U_n) & \text{se } U < (1-s)U_n \end{cases} \quad (2.5)$$

Alguns tempo depois, o modelo de Carter e Fyhrie (CARTER; ORR; FYHRIE, 1989) progrediu em alguns pontos do esquema (WEINANS; HUISKES; GROOTENBOER, 1992). A energia de deformação utilizada como fonte da mecanosensibilidade seria tratada como efetiva e aproximada por $\frac{U}{\rho}$. A função do remodelamento é incorporada em uma regra por,

$$\frac{d\rho}{dt} = B \left(\frac{U_a}{\rho} - k \right) \quad (2.6)$$

para $0 < \rho \leq \rho_{max}$. Além disso, o modelo também considera que o carregamento pode alterar ao longo do tempo, e assim, a energia de deformação deve ser registrada ao longo do tempo. O estímulo U_a é aproximado por,

$$U_a = \frac{1}{n} \rho \sum_1^i U_i \quad (2.7)$$

onde U_i é o valor da energia de deformação de um ponto (ou elemento) em um instante de tempo i .

2.1.5.2 O modelo isotrópico de Stanford (JACOBS, 1994)

Uma das formulações clássicas inclui o modelo isotrópico de Stanford, elaborado por Jacobs (JACOBS, 1994; RUBERG, 2003). O modelo toma uma série de considerações que podem ser distintas em duas partes. A primeira define como o estímulo mecânico é traduzido para um estímulo biológico. A segunda em como essa interação afeta a geometria e a densidade óssea.

Primeiramente, o modelo propõe a separação entre tensões no contínuo e tensões no tecido, devido às diferenças da microestrutura óssea, como porosidades e tecidos moles. A relação entre as tensões do contínuo e do tecido é dada por,

$$\bar{\sigma} = \left(\frac{\rho}{\rho_t} \right)^2 \bar{\sigma}_t = \left(\frac{V_B}{V_T} \right) \bar{\sigma}_t \quad (2.8)$$

onde ρ é a densidade e V_B e V_V são volume do tecido e dos vazios, respectivamente. O subscrito t indica o tecido. A medida da tensão no contínuo é dada por uma variável escalar definida por,

$$\bar{\sigma} = \sqrt{2EU} = \sqrt{E \varepsilon : \mathbf{C} : \varepsilon} \quad (2.9)$$

onde E é o módulo de Young, U a energia de deformação e \mathbf{C} o tensor de relações constitutivas. A operação dada por ":" é conhecida como produto interno duplo (REDDY, 2010), e pode se escrita, por exemplo,

$$\begin{aligned} \Phi : \Psi &= \phi_{ij} \psi_{ij} \\ &= \phi_{11} \psi_{11} + \dots + \phi_{33} \psi_{33} \end{aligned} \quad (2.10)$$

A mecanotransdução do sinal é determinada por uma variável chamada de estímulo diário do tecido Ψ_t . O modelo assume que existe um valor $\Psi_t = \Psi_t^*$ que corresponde ao equilíbrio homeostático e indica quando a taxa de remodelamento é nula. Uma versão simplificada dessa função é,

$$\Psi_t = \sum_{i=1}^N n_i^{\frac{1}{m}} \bar{\sigma}_t \quad (2.11)$$

tal que n é o número de ciclos por dia, m é o expoente de ponderação e que quantifica a importância do estado tensional frente ao número de ciclos e N o número de diferentes casos de carga (CORSO, 2006)

O estímulo diário do tecido é o ponto de controle da taxa da superfície de remodelamento \dot{r} , determinada por

$$\dot{r} = \begin{cases} c((\Psi_t - \Psi_t^*) + w) & \text{se } (\Psi_t - \Psi_t^*) < -w \\ 0 & \text{se } -w \leq (\Psi_t - \Psi_t^*) \leq w \\ -c((\Psi_t - \Psi_t^*) - w) & \text{se } (\Psi_t - \Psi_t^*) > w \end{cases} \quad (2.12)$$

onde w é o valor que delimita a zona de equilíbrio do estímulo diário.

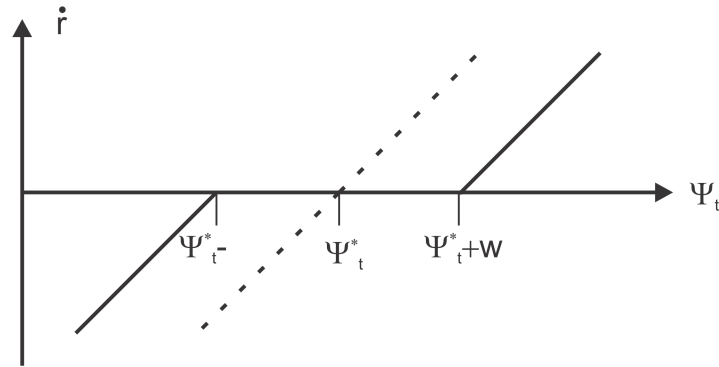


Figura 2.5: Comportamento da função taxa de remodelamento, adaptado de Jacobs (1994). (RUBERG, 2003)

Nesta equação, c é uma constante e w é o valor de meio comprimento da zona de equilíbrio.

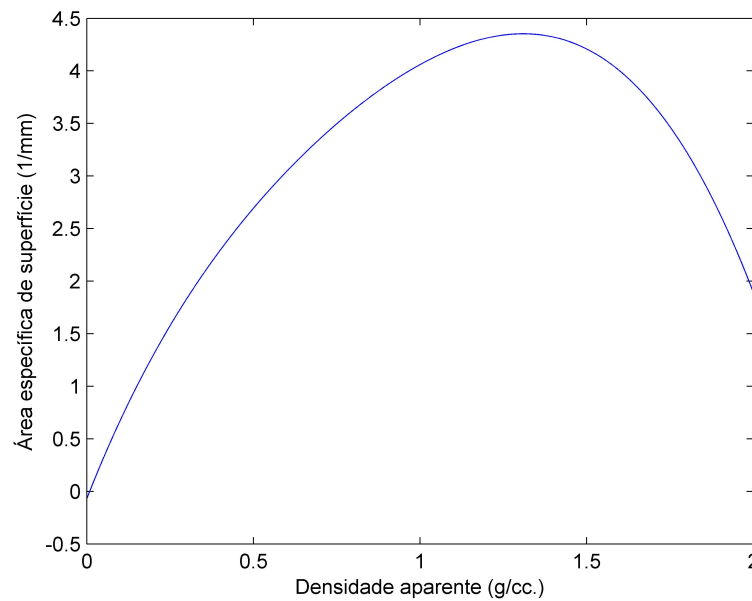


Figura 2.6: Relação entre a densidade aparente e a área de superfície específica (CORSO, 2006)

A próxima etapa é definir a densidade da área de superfície, que indica a área de superfície interna por volume de referência, diretamente relacionada a porosidade por,

$$S_v = -0,07 + 8,1\rho - 7,2\rho^2 + 5,1\rho^3 - 2,1\rho^4 + 0,23\rho^5 \quad (2.13)$$

que é dada por mm^2/mm^3 e ρ indica a densidade aparente (CORSO, 2006).

Considerando esses conceitos, pode-se escrever a variação da densidade óssea por

$$\dot{\rho} = \dot{r} S_v \rho_t \quad (2.14)$$

tal que ρ_t é a densidade do tecido (RUBERG, 2003). Integrando a equação (2.14) se obtém o valor da densidade aparente no tempo, influenciando o valor do módulo de Young e do Coeficiente de Poisson.

2.1.5.3 McNamara (2007)

Um modelo mais atual, elaborado por McNamara e colegas (MCNAMARA; PRENDERGAST, 2007), prioriza dois tipos de mecanotransdução: o estímulo por deformação e por microdanos. A fundamentação teórica vem de experimentos que indicam que os osteócitos combinam os sinais que são gerados a partir da formação de microdanos na estrutura óssea, o que induz a morte dessas células, e da deformação da matriz que produz o fluxo de fluídos dentro dos canalículos dos osteócitos.

A componente da deformação do estímulo do remodelamento é calculado de forma similar a de outros trabalhos, utilizando a energia da deformação (U) em um ponto j .

$$U^j = \frac{\epsilon^j E^j \epsilon^j}{2\rho^j} \quad (2.15)$$

onde E^j é o módulo de elasticidade (MPa) do material, ϵ^j é a deformação e ρ^j é a densidade do material (g/cm^3).

O estímulo em si é dado pela diferença entre uma energia de deformação (U_{ref}), dada quando o tecido está em equilíbrio homeostático,

$$S_{deform}^j(t) = U^j(t) - U_{ref} \quad (2.16)$$

Ainda, é definida a região de equilíbrio homeostático, quando $1000\mu\epsilon < \epsilon < 2000\mu\epsilon$.

O componente do dano pode estimular o remodelamento mesmo que a deformação esteja dentro do regime homeostático. No entanto, o remodelamento só ocorre quando o dano atinge um ponto crítico e o estímulo é dado pela diferença entre o valor atual do dano e o ponto crítico,

$$\delta\omega = \omega - \omega_{crit}, \quad (2.17)$$

e quando $\omega < \omega_{crit}$ então o dano se acumula por,

$$\delta\omega = \int_0^t \dot{\omega} dt = \int_0^t \frac{1}{N_f} dt \quad (2.18)$$

tal que N_f é o número de ciclos de carga até a falha do material na tensão dada. O valor de N_f pode ser encontrado pela equação,

$$\log N_f = H \log \sigma^j + JT + K\rho^j + M, \quad (2.19)$$

onde σ^j é a tensão cíclica (MPa), T é a temperatura (°C) e H , J , K e M são constantes empíricas (MCNAMARA; PRENDERGAST, 2007).

O estímulo adaptativo originado do dano é,

$$S_{dano}^j = \delta\omega^j \quad (2.20)$$

e a regulação da densidade óssea pela combinação de ambos os fatores fica como,

$$\frac{d\rho^j}{dt} = C_1 S_{defor}^j + C_2 S_{dano}^j \quad (2.21)$$

sendo C_1 e C_2 constantes quem modulam a taxa de remodelamento.

Duas abordagens da mecanosensibilidade são empregadas no modelo. A primeira considera sensores na superfície dos ossos, como osteoblastos ou *lining cells*, e onde o estímulo é calculado na própria célula ou na sua vizinhança imediata. O outro caso é de sensores internos, como osteócitos, que podem enviar sinais para pontos mais distantes de sua vizinhança. Uma célula efetuidora (osteoblastos ou osteoclastos) irá receber o estímulo de todos os osteócitos suficientemente próximos, variando a intensidade conforme a distância.

Para o segundo caso, a influência espacial devido à distância entre a célula efetuidora (a) e o osteócito (j) é dada por

$$f_a^j = e^{-d(a,j)/D} \quad (2.22)$$

onde $d(a, j)$ é a distância (μm) entre a célula atuadora (a) e a célula sensível ao estímulo (j) e o parâmetro D representa a distância a partir do osteócito que sua influência é reduzida por e^{-1} (36.8%). Com isso, o estímulo $S^j(t)$ que cada célula atuadora (a) recebe dos células sensíveis ao estímulo (j) é dado pela soma do produto entre estímulo que N osteócitos geraram e a influência da distância de cada um deles, dado por

$$S^j(t) = \sum_j^N = f_a^j S_{osteocito}^j \quad (2.23)$$

2.1.5.4 Farani (2009)

Farani (FARANI; HECKE; DALLEDONE, 2009), em 2009, apresentou um modelo fundamentado na Mecânica do Dano Contínuo, o remodelamento é simulado considerando a variação da porosidade óssea através do dano e de estímulos termodinâmicos, de maneira semelhante ao modelo proposto por Doblaré e García (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002; FARANI; HECKE; DALLEDONE, 2009). Foram propostas as matrizes de Remodelamento ($[H]$), similar a matriz de Dano padrão ($[D]$). A última matriz é definida pela densidade aparente ρ e a matriz *Fabric* ($[\hat{H}]$). Essas matrizes podem ser escritas como,

$$\begin{aligned} [D] &= [I] - \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^{\beta/2} \\ [H] &= ([I] - [D])^{1/2} \\ [\hat{H}] &= [I] - e^{\beta/2} \end{aligned} \quad (2.24)$$

tal que $\rho = \hat{\rho}e$, sendo e a fração de volume ósseo, $\hat{\rho}$ a densidade do tecido ósseo sem porosidade e β um parâmetro experimental que relaciona o modulo de Elasticidade com a densidade aparente. Analisando as equações acima, se percebe que quando a matriz do tecido for íntegra, a matriz Dano será $[D] = [0]$ e a matriz Remodelamento $[H] = [I]$, que é correspondente a $e = 1$ e $\rho = \hat{\rho}$.

Para levar em conta as variações na microestrutura são consideradas duas variáveis. Uma visível é o vetor de deformações e a variável interna a matriz Remodelamento $[H]$, escritos como

$$\bar{\epsilon} = \begin{bmatrix} \epsilon_{xx} \\ \epsilon_{yy} \\ \epsilon_{xy} \end{bmatrix}$$

$$[H] = \begin{bmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & \sqrt{H_I H_{II}} \end{bmatrix} \quad (2.25)$$

Como o material pode ser danificado, é necessário definir o vetor tensão efetiva ($\tilde{\sigma}$). Quando um ponto material possui dano, o carregamento externo resistido por ele se torna menor devido a menor área capaz de suportar os esforços, e assim incapaz de transferir as tensões (FARANI; HECKE; DALLEONE, 2009). A tensão e a tensão efetiva são relacionadas por,

$$\bar{\sigma} = [H]^2 \tilde{\sigma} = ([I] - [D]) \tilde{\sigma} \quad (2.26)$$

A relação constitutiva pode ser expressa em termo dos componentes de $[H]$, pelo módulo de Elasticidade \hat{E} e pelo coeficiente de Poisson $\hat{\nu}$ do tecido ósseo ideal. Considerando que a propriedade módulo de Elasticidade pode ser escrito através de,

$$\hat{E} = C_e \hat{\rho}^\beta e^\beta \quad (2.27)$$

então obtém-se a matriz de Flexibilidade (inversa da matriz constitutiva no estado Plano de Tensões),

$$[S] = \begin{bmatrix} \frac{1}{H_I^4 \hat{E}} & -\frac{\hat{\nu}}{H_I^2 H_{II}^2 \hat{E}} & 0 \\ -\frac{\hat{\nu}}{H_I^2 H_{II}^2 \hat{E}} & \frac{1}{H_{II}^4 \hat{E}} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{2(1+\hat{\nu})}{H_I^2 H_{II}^2 \hat{E}} \end{bmatrix} \quad (2.28)$$

assim, o módulo de Elasticidade para o tecido danificado pode ser escrito na direções I e II , respectivamente por:

$$E_I = H_I^4 C_e \hat{\rho}^\beta e^\beta$$

$$E_{II} = H_{II}^4 C_e \hat{\rho}^\beta e^\beta \quad (2.29)$$

De forma semelhante, o vetor deformação efetiva pode ser escrito como,

$$\tilde{\epsilon} = [H]^2 \epsilon \quad (2.30)$$

e a relação tensão deformação por,

$$\bar{\sigma} = \hat{\lambda} ([H]^2 \bar{\epsilon} \bullet \bar{b}) [H]^2 \bar{b} + 2\hat{\mu} [H]^4 \bar{\epsilon} \quad (2.31)$$

sendo $\bar{b}^T = [110]$, o símbolo \bullet representa o produto interno, $\hat{\lambda}$ e $\hat{\mu}$ os parâmetros de *Lamé*.

A matriz Força Termodinâmica $[Y]$ é definida a partir da função da energia livre de Helmholtz $\left(\chi([H], \bar{\epsilon}) = \frac{1}{2} \bar{\epsilon}^T [C]^0 \bar{\epsilon}\right)$, e é dada da seguinte forma,

$$[Y] = \frac{\partial \chi([H], \bar{\epsilon})}{\partial [H]} \quad (2.32)$$

que leva aos componentes,

$$\begin{aligned} Y_{11} &= 2\hat{\lambda} H_I (H_I^2 \epsilon_{xx}^2 + H_{II}^2 \epsilon_{xx} \epsilon_{yy}) + 4\hat{\mu} H_I^3 \epsilon_{xx}^2 \\ Y_{22} &= 2\hat{\lambda} H_{II} (H_{II}^2 \epsilon_{yy}^2 + H_I^2 \epsilon_{xx} \epsilon_{yy}) + 4\hat{\mu} H_{II}^3 \epsilon_{yy}^2 \\ Y_{33} &= 4\hat{\mu} (H_I H_{II})^{3/2} \epsilon_{12}^2 \\ Y_{12} &= Y_{21} = Y_{13} = Y_{31} = Y_{23} = Y_{32} = 0 \end{aligned} \quad (2.33)$$

Já a relação entre a matriz constitutiva $[C]$ e a matriz Dano $[D]$ é dada por,

$$\begin{aligned} [C] &= [H]^2 [C]^0 [H]^2 \\ [C] &= e^\beta [\hat{H}]^2 [C]^0 [\hat{H}]^2 \end{aligned} \quad (2.34)$$

A influência relativa entre as partes esférica e desviadora da matriz Força Termodinâmica $[Y]$ é quantificada pela matriz $[J]$,

$$[J] = \frac{1}{3} (1 - 2w) \text{tr}([Y]) [I] + w [Y] \quad (2.35)$$

tal que w é um escalar que pertence ao intervalo $[0, 1]$.

Para definir a região de equilíbrio ou zona morta, como citado por Huiskes (HUISKES

et al., 1987), a energia de deformação foi escrita como,

$$U = \frac{\bar{\epsilon}^T [\hat{C}] \bar{\epsilon}}{2\rho} \quad (2.36)$$

onde $[\hat{C}] = [\hat{H}]^{-\frac{1}{2}} [\hat{H}] [C]^0 [\hat{H}]$. Os limites inferiores e superiores são dados por $U(\bar{\epsilon}_{ref}^{inf})$ e $U(\bar{\epsilon}_{ref}^{sup})$, onde ϵ_{ref}^{sup} e ϵ_{ref}^{inf} são os vetores de deformação de referência superior e inferior. As equações que definem o critério do remodelamento são escritas como,

$$-\frac{\bar{\epsilon}^T [\hat{C}] \bar{\epsilon}}{2\rho} + U(\bar{\epsilon}_{ref}^{inf}) < 0 \quad (2.37)$$

$$\frac{\bar{\epsilon}^T [\hat{C}] \bar{\epsilon}}{2\rho} - U(\bar{\epsilon}_{ref}^{sup}) < 0 \quad (2.38)$$

No caso isotrópico $dev([Y]) = 0$, e o traço da matriz fica como,

$$tr([Y]) = \frac{3^{\frac{1}{2}}}{1 - \omega} ([J] : [J])^{\frac{1}{2}} \quad (2.39)$$

de forma que a equação energia de deformação pode ser reescrita,

$$\bar{\epsilon}^T [\hat{C}] \bar{\epsilon} = \frac{3^{\frac{1}{2}} e^{\frac{-3\beta}{4}}}{2(1 - \omega)} ([J] : [J])^{\frac{1}{2}} \quad (2.40)$$

onde o operador $([J] : [J]) = J_{ij}J_{ij}$. Substituindo a equação (2.40) em (2.37) e (2.38) se pode estabelecer o critério para descrever a zona morta,

$$g^r = \frac{3^{\frac{1}{2}}}{4\hat{\rho}(1 - \omega)e^{(4+3\beta)/4}} \left[([J]_{ref}^{inf} : [J]_{ref}^{inf})^{1/2} - ([J] : [J])^{1/2} \right] < 0 \quad (2.41)$$

$$g^f = \frac{3^{\frac{1}{2}}}{4\hat{\rho}(1 - \omega)e^{(4+3\beta)/4}} \left[([J] : [J])^{1/2} - ([J]_{ref}^{sup} : [J]_{ref}^{sup})^{1/2} \right] < 0 \quad (2.42)$$

onde,

$$\begin{aligned} [J]_{ref}^{inf} &= \frac{1}{3}(1-2\omega)tr\left([Y]_{ref}^{inf}\right)[I] + \omega[Y]_{ref}^{inf} \\ [J]_{ref}^{sup} &= \frac{1}{3}(1-2\omega)tr\left([Y]_{ref}^{sup}\right)[I] + \omega[Y]_{ref}^{sup} \end{aligned} \quad (2.43)$$

e

$$\begin{aligned} U_{ref}^{inf} &= \frac{3^{1/2}}{4\hat{\rho}(1-\omega)e^{(4+3\beta)/4}} \left([J]_{ref}^{inf} : [J]_{ref}^{inf}\right)^{1/2} \\ U_{ref}^{sup} &= \frac{3^{1/2}}{4\hat{\rho}(1-\omega)e^{(4+3\beta)/4}} \left([J]_{ref}^{sup} : [J]_{ref}^{sup}\right)^{1/2} \end{aligned} \quad (2.44)$$

tal que os sobrescritos r e f indicam reabsorção e formação. Caso o critério de equilíbrio seja violado ($g^r \geq 0$ e/ou $g^f \geq 0$) então o remodelamento iniciará.

O último ponto considera a lei que rege a evolução da variável interna matricial, a matriz Remodelamento $[H]$, que reflete a variação da microestrutura óssea. Ela é descrita pela lei de fluxo,

$$\dot{H} = \mu^r \frac{\partial g^r}{\partial [Y]} + \mu^f \frac{\partial g^f}{\partial [Y]} \quad (2.45)$$

juntamente com as condições de consistência KKT,

$$\mu^r, \mu^f \geq 0; \quad g^r, g^f \leq 0 \text{ e } \mu^r g^r = \mu^f g^f = 0 \quad (2.46)$$

tal que o problema de análise convexa descrito pelas duas última equações é derivado explicitamente se obtendo os parâmetros de consistência μ^j . Resolvendo o problema se obtém,

Reabsorção

$$[\dot{H}] = \frac{3\beta}{4\rho} \frac{\dot{\rho}_H}{tr\left([H]^{-2}[J][\hat{\omega}][H]\right)} [J][\hat{\omega}], \text{ se } g^r \geq 0 \text{ e } g^f < 0 \quad (2.47)$$

Zona Morta

$$[\dot{H}] = 0, \text{ se } g^r < 0 \text{ e } g^f < 0 \quad (2.48)$$

Formação

$$[\dot{H}] = \frac{3\beta}{4\rho} \frac{\dot{\rho}_H}{\text{tr}([H]^{-2}[J][\hat{\omega}][H])} [J][\hat{\omega}], \text{ se } g^r < 0 \text{ e } g^f \geq 0 \quad (2.49)$$

onde $\dot{\rho}$ é a taxa de variação da densidade aparente ligada a matriz de Remodelamento (FARANI; HECKE; DALLEDONE, 2009).

2.1.5.5 O modelo de Lemaire (2004). Interações parácrinas do remodelamento.

Em contraste aos modelos mecanicistas propostos por Huiskes, Jacobs e McNamara, por exemplo, outros autores buscaram elaborar sistemas que representassem as variáveis biológicas do remodelamento. A ideia central dos primeiros modelos é expressar a dinâmica populacional por meio de um sistema equações diferenciais acopladas que interagem através de funções que simulam a comunicação por proteínas sinalizadoras, porém sem considerar variáveis espaciais. Diversos trabalhos foram publicados com esta base, como Komarova (2003), Lemaire (2004), Pivonka (2008) e Scheiner (2012).

Lemaire e colegas publicaram um modelo estruturado em equações diferenciais que representa a população de osteoclastos, osteoblastos e suas interações por comunicações parácrinas de OPG, RANKL, TGF- β . O modelo descreve tanto remodelamento iniciado por alguma perturbação ou por aleatoriedade, além de uma correlação com a síndrome de Paget, caracterizada pelo aumento da atividade dos osteoclastos, e da resposta gerada pelo hormônio da paratireoide (LEMAIRE et al., 2004; KOMAROVA, 2005).

Foram consideradas quatro etapas de desenvolvimento dos osteoblastos: os precursores, os osteoblastos responsivos (R), os osteoblastos ativos (B) e um quarto grupo que agrega células apoptóticas e osteócitos. Os precursores não comprometidos formam um reservatório com uma quantidade constante de células que podem se diferenciar em osteoblastos responsivos pela influência do TGF- β , definido como o principal fator de estímulo desse processo de diferenciação. Os osteoblastos responsivos, porém, são inibidos por essa proteína, que impede sua transformação para o estágio seguinte. Já os osteoblastos ativos são influenciados pelo PTH no controle da produção de produção de OPG e RANKL.

Os precursores de osteoclastos são induzidos a se diferenciarem para a forma ativa (C) pelo RANKL. Conforme o remodelamento avança, a liberação de TGF- β por essas células provoca tanto a morte dos próprios osteoclastos como controla a diferenciação de osteoblastos.

A estrutura lógica do modelo é ilustrada na figura (2.7).

$$\begin{aligned}
\frac{dO}{dt} &= p_O - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - d_O \\
\frac{dO \bullet L}{dt} &= k_1 \cdot O \cdot L - k_2 \cdot O \bullet L - d_O \\
\frac{dL}{dt} &= p_L - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - d_O - k_3 \cdot K \cdot L + k_4 \cdot K \bullet L - d_L \\
\frac{dK \bullet L}{dt} &= k_3 \cdot K \cdot L - k_4 \cdot K \bullet L
\end{aligned} \tag{2.51}$$

onde k são os coeficientes da reação, p e d são taxas constantes de produção e destruição das proteínas. A taxa de destruição d_O é dada por $d_O = k_O \cdot O$.

A produção de OPG é inibida pela sinalização de PTH e este efeito é representado pela relação,

$$p_O = \frac{K_O^P}{\pi_P} R + I_O \tag{2.52}$$

sendo K_O^P a taxa de produção mínima de OPG por célula, π_P é a fração de receptores de PTH ocupados (dado pela equação 2.62), e I_O a taxa de administração de OPG externo.

O RANKL pode ser sintetizado de forma a ser mantido na superfície celular dos osteoblastos ou numa forma solúvel, desprendida da célula produtora. No primeiro caso, somente um número limitado de RANKL pode ser produzido e assim, a taxa p_L deve ser controlada para não ultrapassar a capacidade de carregamento na membrana plasmática. Por sua vez, a quantidade de RANKL que cada célula pode dispor na superfície celular é definida pelo PTH. A relação é dada por,

$$p_L - d_L = r_L \cdot \left(1 - \frac{L + O \bullet L + K \bullet L}{K_L^P \cdot \pi_P \cdot B} \right) + I_L \tag{2.53}$$

onde r_L é a taxa de produção menos a de degradação de RANKL, I_L indica a administração

externa da proteína. O termo $L + O \bullet L + K \bullet L$ é a quantidade total de RANKL, tanto livre como ligado ao OPG ou ao receptor RANK. A constante K_L^P é a capacidade máxima de RANKL que pode ser produzida, regulada pela fração da totalidade dos receptores de PTH ocupados (π_L) nos osteoblastos ativos (R).

Assume-se no modelo que a de produção e destruição de RANKL, OPG, RANK, ou qualquer proteína e receptor aconteça muito mais rapidamente do que a proliferação ou apoptose celular. Assim, as equações diferenciais que determinam a concentração das moléculas entram em equilíbrio quase que instantaneamente em comparação com as células. Consequentemente, somente os estados de equilíbrio das equações referentes a proteínas e moléculas sinalizadoras são significativos para a dinâmica celular. Desse modo, cada equação do sistema (2.51) é igualada a zero. Resolvendo o sistema se chega as equações de RANKL (L) e OPG (O),

$$L = \left(\frac{K_L^P \cdot \pi_P \cdot B}{1 + \frac{k_3 K}{k_4} + \frac{k_1 O}{k_2}} \right) \cdot \left(1 + \frac{I_L}{r_L} \right) \quad (2.54)$$

$$O = \frac{K_O^P}{k_O \pi_P} R + \frac{I_O}{k_O} \quad (2.55)$$

No equilíbrio, a proporção de receptores RANK ocupados por RANKL, ou para qualquer outra caso de relação entre receptores e ligante, é dada por,

$$\pi_L = \frac{K \bullet L}{K} \quad (2.56)$$

a concentração de K é constante, e fazendo a variação de $K \bullet L$ igual a zero se tem,

$$\frac{dK \bullet L}{dt} = k_3 \cdot K \cdot L - k_4 \cdot K \bullet L = 0$$

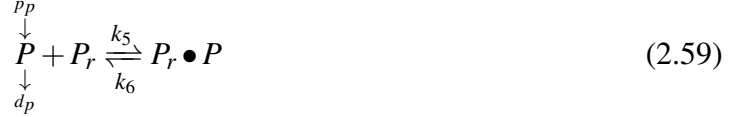
$$k_3 \cdot K \cdot L = k_4 \cdot K \bullet L \quad (2.57)$$

$$K \bullet L = \frac{k_3}{k_4} \cdot K \cdot L$$

e substituindo o valor de L na equação anterior e depois de um certo algebrismo, se obtém,

$$\pi_L = \frac{k_3}{k_4} \frac{K_L^P \pi_P B}{1 + \frac{k_3}{k_4} + \frac{k_1}{k_2 k_O} \left(\frac{K_O^P}{\pi_P + I_O} \right)} \left(1 + \frac{I_L}{r_L} \right) \quad (2.58)$$

Um segundo sistema de sinalização considerado no modelo é o hormônio PTH (P). A cinética de interação é igual a,



sendo reescrito na forma de equação diferencial como,

$$\frac{dP}{dt} = S_P + I_P + (k_6 \cdot P_r \bullet P - k_5(R_T^P - P_r \bullet P) \cdot P) \cdot (B + R) - k_P \cdot P \quad (2.60)$$

$$\frac{dP_r \bullet P}{dt} = k_5(R_T^P - P_r \bullet P) \cdot P - k_6 \cdot P_r \bullet P \quad (2.61)$$

tal que S_P é a produção total e I_P a taxa de injeção externa de PTH, k_P é a taxa de degradação, e S_P indica a taxa basal de produção do hormônio. A constante R_T^P é o número, constante, de receptores por célula, no caso, de osteoblastos. B e R são a concentração de osteoblastos ativos e responsivos.

No equilíbrio, a proporção de receptores de PTH ocupados é dado por,

$$\pi_P = \frac{P_r \bullet P}{R_T^P} \quad (2.62)$$

No equilíbrio, a variação da concentração de PTH e do complexo $P \bullet P_r$ é nula, então,

$$\frac{dP_r \bullet P}{dt} = k_5(R_T^P - P_r \bullet P) \cdot P - k_6 \cdot P_r \bullet P = 0 \quad (2.63)$$

resolvendo para R_T^P ,

$$R_T^P = \left(\frac{k_6}{k_5 P} + 1 \right) P_r \bullet P = \left(\frac{P^S + P}{P} \right) P_r \bullet P \quad (2.64)$$

onde $P^S = \frac{k_6}{k_5}$. Na equação (2.60) da taxa de variação de PTH,

$$\frac{dP}{dt} = S_P + I_P + (k_6 \cdot P_R \bullet P - k_5(R_T^P - P_r \bullet P) \cdot P) \cdot (B + R) - k_P \cdot P = 0 \quad (2.65)$$

resolvendo para P ,

$$P = \frac{S_P}{k_P} + \frac{I_P}{k_P} = P^O + \bar{P} \quad (2.66)$$

onde $P^O = \frac{S_P}{k_P}$ e $\bar{P} = \frac{I_P}{k_P}$.

Por fim, ao se substituir as equações (2.63) e (2.66) na equação (2.62) que dita a frequência da ocupação do receptor, se obtém,

$$\pi_P = \frac{P}{P + P^S} \approx \frac{\bar{P} + P^O}{\bar{P} + P^S} \quad (2.67)$$

para $P^O \ll P^S$.

A terceira proteína sinalizadora de importância é o $TGF - \beta$. Para este estudo, foi suposto que a citocina é liberada da matriz extracelular do tecido durante a reabsorção pelos osteoclastos. A taxa de liberação por cada célula foi considerado como um valor constante e, portanto, a concentração de $TGF - \beta$ é diretamente proporcional a de osteoclastos. A fração de ocupação dos receptores de $TGF - \beta$ é igual a,

$$\pi_C = \frac{C + C^0}{C + C^S} \quad (2.68)$$

sendo C a concentração de osteoclastos, C^S corresponde ao coeficiente de associação/dissociação da citocina com seu receptor e C^0 a concentração basal de osteoclastos no sistema, que Lemaire defini como $C^0 = f_0 \cdot C^S$, tal que f_0 é uma proporção fixa.

O sistema que determina o comportamento das células é composto por três equações, que representam a variação de osteoblastos responsivos (R), osteoblastos ativos (A) e osteoclastos (C). Como é mostrado na figura (2.7), as populações de osteoblastos responsivos, ativos e

de osteoclastos são controladas pela sinalização de $TGF - \beta$, enquanto o RANKL influencia somente na diferenciação de osteoclastos ativos. Portanto, as equações são construídas obedecendo estas regras,

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= D_R \cdot \pi_C - \frac{D_B}{\pi_C} \cdot R \\ \frac{dB}{dt} &= \frac{D_B}{\pi_C} \cdot R - k_B \cdot B \\ \frac{dC}{dt} &= D_C \cdot \pi_L - D_A \cdot \pi_C \cdot C\end{aligned}\tag{2.69}$$

tal que D_R é a taxa de diferenciação de células progenitoras para osteoblastos responsivos, D_B a taxa de diferenciação de osteoblastos responsivos para ativos e k_B a taxa de apoptose dessas células. D_C e D_A são, respectivamente, as taxas de diferenciação e apoptose de osteoclastos ativos.

Segundo Lemaire, a estrutura do modelo, a sua dinâmica e os resultados obtidos são corroborados por todos os comportamentos do remodelamento ósseo, o que inclui o acoplamento entre osteoclastos e osteoblastos, o efeito catabólico da administração contínua de PTH e de RANKL, e a reversão deste último por OPG. Como sugerido pelo autor, o modelo é uma alternativa para o estudo de doenças metabólicas, por exemplo, na deficiência de estrogênio ou calcitriol, ou de intervenções clínicas (LEMAIRE et al., 2004).

2.1.5.6 O modelo de Pivonka (2008) e as adaptações no modelo de Lemaire

Em 2008, Pivonka e colegas (PIVONKA et al., 2008) propuseram uma extensão do modelo de Lemaire, que envolve quatro fatores. O primeiro é a adição de uma quarta equação diferencial que indica a variação do volume ósseo,

$$\frac{dBV}{dt} = k_{form} \cdot (B(t) - B(t_0)) - k_{res} \cdot (C(t) - C(t_0))\tag{2.70}$$

onde BV indica o volume ósseo normalizado em porcentagem, e k_{form} e k_{res} são as taxas relativas, também em porcentagem, de formação óssea e reabsorção. As populações $B(t_0)$ e $C(t_0)$ são os valores de osteoblastos e osteoclastos no equilíbrio.

O segundo ponto é a determinação de uma equação para o $TGF - \beta$, como função do volume ósseo reabsorvido. A produção de RANKL e OPG, sendo o terceiro ponto, também foi modificada, propondo um estudo de quais células, osteoblastos responsivos ou ativos, mais

possivelmente produzem as duas proteínas. E por último, o emprego de funções de expressão ou repressão baseado na cinética enzimática, que são conhecidas como funções de Hill. A função de Hill de ativação é igual a,

$$f_{ativ}(X) = \frac{X}{S_1 + X} \quad (2.71)$$

enquanto a de repressão é,

$$f_{rep}(X) = \frac{1}{1 + \frac{X}{S_2}} \quad (2.72)$$

tal que S_1 e S_2 são constantes iguais a constante de dissociação da proteína com seu receptor.

Um dos objetivos do estudo foi entender a razão da expressão de RANKL por osteoblastos precursores, ou responsivos, e OPG pelo osteoblastos ativos. Pela resolução numérica do sistema dinâmico, os autores concluíram que este perfil é o que confere maior desempenho ao BMU, dado por uma maior variação do volume ósseo. Outro estudo pela mesma equipe (PIVONKA et al., 2010) demonstra a concordância do modelo com dados experimentais, o que indica uma boa representação do remodelamento ósseo pelo sistema.

2.1.5.7 Scheiner, 2012

Mais recentemente, Scheiner e colegas desenvolveram um modelo matemático misto do remodelamento, empregando o modelo de Pivonka juntamente com uma formulação multiescala que relaciona as características dos microconstituintes do tecido ósseo, como poros e cristais de hidroxiapatita, com as propriedades macroscópicas. O conceito principal é que as populações celulares modificam a concentração dos microconstituintes, como a porosidade, durante o remodelamento (SCHEINER et al., 2012). Duas modificações no sistema de populações foram implementadas. A primeira é a adição de um novo termo na equação diferencial dos osteoblastos responsivos (chamada de $\frac{dC_{OB_p}}{dt}$) que regula a taxa de proliferação pela variação da energia de deformação w ,

$$\frac{dC_{OB_p}}{dt} = \dots + P_{OB_p} C_{OB_p} \Pi_w + \dots \quad (2.73)$$

sendo P_{OB_p} a constante de proliferação e Π_w a função de mecanoregulação, que é escrita como,

$$\Pi_w = \Pi_{w_{equil.}} \left[1 + \lambda \left(\frac{w}{w_{equil.}} - 1 \right) \right] \quad (2.74)$$

tal que $w_{equil.}$ é o valor da energia de deformação que mantém o sistema no equilíbrio de modo que não haverá indução do remodelamento. As constantes $\Pi_{w_{equil.}}$ e λ são o valor da função no equilíbrio e o parâmetro de ajuste da proliferação, respectivamente. O parâmetro é definido como $\lambda = 0$ se $w \leq w_{equil.}$ e $\lambda > 0$ caso contrário.

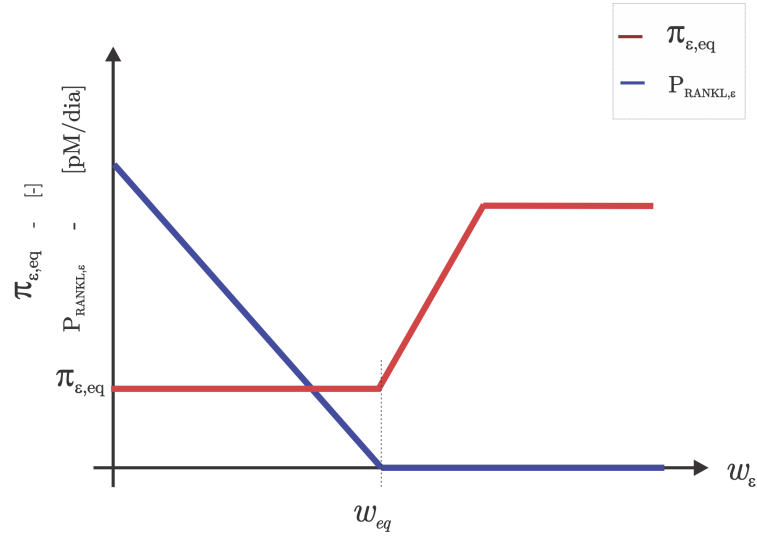


Figura 2.8: Combinação das funções de mecanoregulação

A segunda consideração relaciona a produção de RANKL com a modulação pela energia de deformação. A função de modulação P_{RANKL_w} somente é ativada no desuso, que implica aumento da reabsorção óssea,

$$P_{RANKL_w} = \kappa \left(1 - \frac{w}{w_{equil.}} \right) \quad (2.75)$$

onde, κ é o parâmetro de ajuste da indução da produção de RANKL. Similar a definição de λ , este parâmetro será $\kappa = 0$ caso $w \geq w_{equil.}$ e $\kappa > 0$ se diferente.

A combinação das duas funções leva ao controle do remodelamento pela energia de deformação. No modelo proposto pelo grupo há somente um ponto da energia de deformação que separa o estímulo da reabsorção do de formação óssea (2.8).

2.2 APROXIMAÇÃO NUMÉRICA

A elasticidade é a área da engenharia que avalia os campos de tensão, deformação e de deslocamento em um sólido elástico com carregamentos externos. Historicamente, diversos cientistas e matemáticos proeminentes contribuíram para o desenvolvimento do campo, partindo de métodos mais simples como a mecânica dos materiais até os métodos da elasticidade. Hooke, Timoshenko, Kolossoff, Green, Lamé, Saint-Venant, Airy, Kirchhoff, Navier e Cauchy são somente alguns que se destacaram (SADD, 2009).

Apesar deste avanço surpreendente, os métodos analíticos apresentam grandes limitações que os tornam impraticáveis. Sólidos com geometria complexa e condições de contorno variadas são exemplos. Na década de 40, vários pesquisadores como McHenry, Hrenikoff, Newmark e Southwell demonstraram que esses problemas poderiam ser resolvidos substituindo o domínio pela discretização do domínio em simples barras elásticas. Mais tarde, Turner e Argyris demonstraram que o problema poderia ser resolvido mais eficientemente empregando elementos para substituir o domínio contínuo. Dez anos depois, a indústria aeronáutica introduziu o método dos elementos finitos aos engenheiros, cujo termo só surgiu em 1960. Em 1963 a validade matemática do método foi reconhecida e se expandiu para as diversas áreas da engenharia – dinâmica dos fluidos, campos magnéticos, transferência de calor (ZIENKIEWICZ; TAYLOR, 2000).

O Método dos Elementos Finitos se baseia na subdivisão do domínio do problema em elementos que são unidos uns aos outros por nós. Uma interpolação polinomial conecta os nós dentro de cada elemento. E a união dos elementos conecta os nós em todo o elemento. O resultado final deste retalho de nós interpolados é um sistema de equações algébricas e lineares que ao ser resolvido gera o resultado nodal. Portanto, no método, são nos nós que os resultados são encontrados. Os resultados nodais interpolados permitem que o valor desejado possa ser estimado em qualquer ponto dentro do elemento além dos nós (HUGHES, 1987).

A divisão em elementos é a grande vantagem do método, pois é a partir dessa técnica que qualquer domínio pode ser representado sem grandes complicações, com quaisquer condições de contorno e com grande versatilidade (HUGHES, 1987; SADD, 2009).

A compreensão do método dos elementos finitos requer o conhecimento de elementos da mecânica do contínuo, que serão introduzidos nas próximas seções.

2.2.1 Mecânica dos sólidos e elasticidade linear

2.2.1.1 Deslocamento e deformação

Um corpo qualquer, quando submetido à um carregamento, adotará uma nova configuração geométrica. A nova forma corresponde ao equilíbrio entre as forças distribuídas na superfície e no seu interior, e é composta por deslocamentos relativos entre os pontos e pelo movimento de corpo rígido. O movimento relativo dos pontos pode ser determinado através do gradiente de deslocamentos. Considerando, por exemplo, um ponto $P(t_0)$, determinado pelo vetor posição $\bar{X} = (x, y, z)$, e que após a deformação passa por um deslocamento $\bar{u}(\bar{X}, t)$, de modo que a nova posição $P(t)$ pode ser escrita como,

$$\bar{x} = \bar{X} + \bar{u}(\bar{X}, t) \quad (2.76)$$

Considerando também um segundo ponto $Q(t_0)$, vizinho de $P(t_0)$ a uma distância $\bar{X} + d\bar{X}$ se desloca com $\bar{u}(\bar{X} + d\bar{X})$ e chega a nova posição $\bar{x} + d\bar{x}$, como indicado na figura (2.9)

$$\bar{x} + d\bar{x} = \bar{X} + d\bar{X} + \bar{u}(\bar{X} + d\bar{X}, t) \quad (2.77)$$

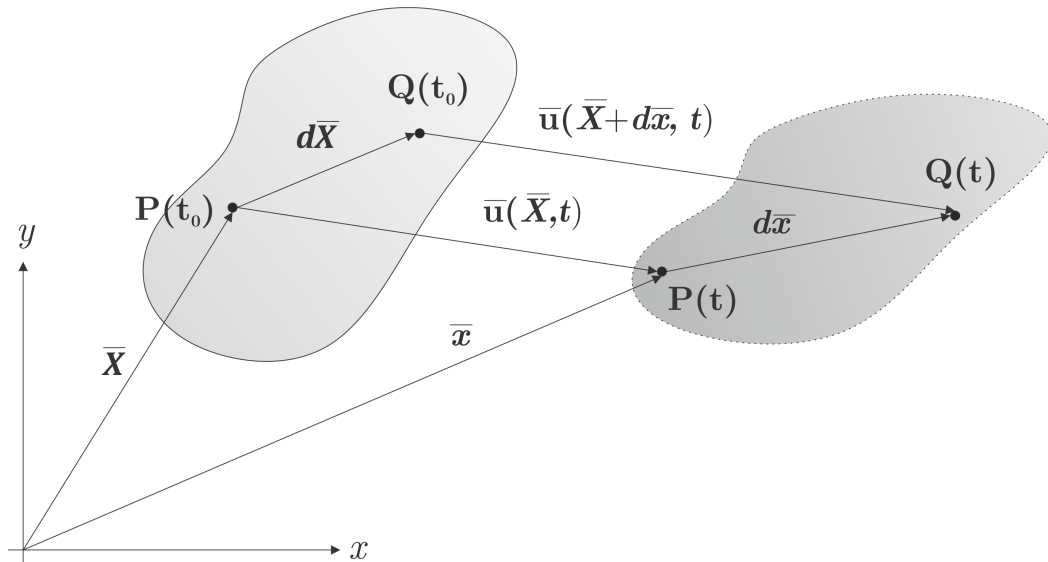


Figura 2.9: Representação visual do deslocamento infinitesimal após deformação de um sólido qualquer

Subtraindo (2.76) de (2.77) se define a distância infinitesimal entre os pontos $P(t)$ e $Q(t)$,

$$\begin{aligned} d\bar{x} &= d\bar{X} + \bar{u}(\bar{X} + d\bar{X}, t) - \bar{u}(\bar{X}, t) \\ d\bar{x} - d\bar{X} &= \bar{u}(\bar{X} + d\bar{X}, t) - \bar{u}(\bar{X}, t) \end{aligned} \quad (2.78)$$

e, portanto, a variação da distância entre os pontos vizinhos após a deformação é dada por,

$$d\bar{x} - d\bar{X} = [\nabla \bar{u}] \quad (2.79)$$

tal que $\nabla[u]$ é denominado o gradiente de deslocamentos (SADD, 2009; LAI M. KREMPL; RUBEN, 2010),

$$\nabla[\bar{u}] = \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial u}{\partial z} \\ \frac{\partial v}{\partial x} & \frac{\partial v}{\partial y} & \frac{\partial v}{\partial z} \\ \frac{\partial w}{\partial x} & \frac{\partial w}{\partial y} & \frac{\partial w}{\partial z} \end{bmatrix} \quad (2.80)$$

A decomposição do tensor (2.80) nas partes simétrica e antissimétrica gera os tensores de deformações infinitesimal e de rotação. O tensor de deformação infinitesimal é escrito como:

$$\begin{aligned} \nabla[\bar{u}] &= [\varepsilon] + [\omega] \\ [\varepsilon] &= \frac{1}{2}(\nabla[\bar{u}] + \nabla[\bar{u}]^T) \\ [\omega] &= \frac{1}{2}(\nabla[\bar{u}] - \nabla[\bar{u}]^T) \end{aligned} \quad (2.81)$$

$$[\varepsilon] = \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{1}{2}(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x}) & \frac{1}{2}(\frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x}) \\ \frac{1}{2}(\frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y}) & \frac{\partial v}{\partial y} & \frac{1}{2}(\frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y}) \\ \frac{1}{2}(\frac{\partial w}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial z}) & \frac{1}{2}(\frac{\partial w}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial z}) & \frac{\partial w}{\partial z} \end{bmatrix} \quad (2.82)$$

Assim, o tensor de deformação descreve a variação geométrica do corpo (LAI M. KREMPL; RUBEN, 2010).

2.2.1.2 Tensão de Cauchy e Tensor de Tensões

A tensão é uma medida de intensidade de força por área, tanto internamente quanto na superfície de um corpo sujeito a um carregamento. Distinguem-se dois tipos de forças que podem interagir com um corpo. Uma é associada a elementos de volume, conhecida como forças de corpo. A gravidade e a inércia são exemplos. A segunda é designada por forças de

superfície e são originárias por contato ou pela transmissão da força por uma superfície interna arbitrária.

Dado uma vetor força $\vec{f}(\bar{x})$ aplicada sobre uma pequena área ΔA , na posição \bar{x} , denota-se um vetor de tensão como sendo:

$$\vec{t}(\bar{x}, \bar{n}) = \lim_{\Delta A \rightarrow 0} \frac{\vec{f}(\bar{x})}{\Delta A} \quad (2.83)$$

assim, a tensão depende de \bar{n} , que é a normal da superfície onde a força esta sendo aplicada.

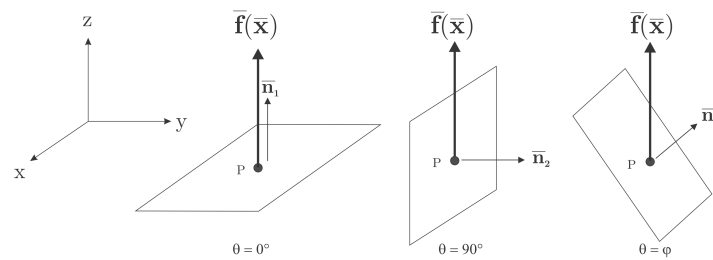


Figura 2.10: Vetor de tensão

A figura (2.10) representa a ideia da relação entre a força e a área. O mesmo vetor de força é aplicado no ponto P , porém, em planos diferentes. No primeiro caso, em que o vetor força e a normal do plano estão em paralelo, a tensão normal é máxima enquanto a tensão de cisalhamento é mínima. No segundo caso, com os vetores perpendiculares, a tensão normal é mínima ou igual a zero e a tensão de cisalhamento é máxima. No último plano, o vetor de tensão normal e o de cisalhamento serão algo entre o máximo e o mínimo. Em todos os casos, o vetor de tensões será de magnitude igual a projeção ortogonal do vetor força em relação ao vetor normal a superfície, para o caso de tensão normal, e o vetor paralelo a superfície, para o vetor de cisalhamento. O conceito de vetor de tensões também é aplicável para o interior dos corpos. Neste caso o material dever ser *cortado* pelos planos, exatamente por onde o ponto de interesse está.

O princípio de tensões de Cauchy associa uma direção \bar{n} em um ponto P a um vetor $\vec{t}(\bar{x}, \bar{n})$. No entanto, dentro de um corpo, qualquer ponto estará sujeito a um somatório de vetores de força. Considerando como exemplo um elemento paralelepípedo infinitesimal como na figura (2.11), e com os lados paralelos aos eixos coordenados. Supondo que o elemento está em equilíbrio estático e, portanto, o somatório de forças deve ser igual a zero (REDDY, 2010), e devem existir tensões nas superfícies, tal que,

$$\begin{aligned}
\bar{t}(\bar{x}, \bar{e}_1) &= \sigma_{xx}\bar{e}_1 + \sigma_{xy}\bar{e}_2 + \sigma_{xz}\bar{e}_3 \\
\bar{t}(\bar{x}, \bar{e}_2) &= \sigma_{yx}\bar{e}_1 + \sigma_{yy}\bar{e}_2 + \sigma_{yz}\bar{e}_3 \\
\bar{t}(\bar{x}, \bar{e}_3) &= \sigma_{zx}\bar{e}_1 + \sigma_{zy}\bar{e}_2 + \sigma_{zz}\bar{e}_3
\end{aligned}
\tag{2.84}$$

onde \bar{e}_1 , \bar{e}_2 e \bar{e}_3 são os vetores unitários das direções x , y e z para cada plano.

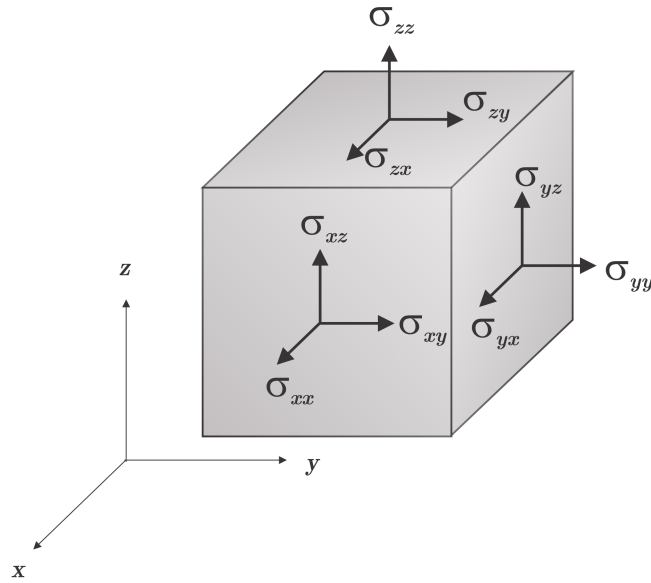


Figura 2.11: Componentes cartesianos do tensor de tensões.

Os nove componentes das tensões (2.84) são escritas na forma de um tensor de segunda ordem (SADD, 2009),

$$[\sigma] = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix}
\tag{2.85}$$

que é uma transformação linear. Assim, um vetor de tensão no ponto pode ser encontrado dado $\hat{\mathbf{n}}$.

$$\begin{aligned}
\bar{t}_{\bar{n}} &= [\sigma]^T \hat{\mathbf{n}} \\
&= \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{yx} & \sigma_{zx} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} & \sigma_{zy} \\ \sigma_{xz} & \sigma_{yz} & \sigma_{zz} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} n_1 \\ n_2 \\ n_3 \end{bmatrix}
\end{aligned}
\tag{2.86}$$

Com frequência o vetor de tensão encontrado não é paralelo à normal do plano, sendo algo como o terceiro caso da figura (2.10). Em alguns casos especiais, os vetores $\hat{\mathbf{n}}$ e $\mathbf{t}_{\hat{\mathbf{n}}}$ possuem a mesma direção, como o primeiro caso da figura (2.10). De forma mais clara, o que se procura é um vetor normal unitário $\hat{\mathbf{n}}$ e um escalar λ , tal que $\mathbf{t}_{\hat{\mathbf{n}}} = \lambda \hat{\mathbf{n}}$ seja o maior vetor de tensão (MASE, 1999; REDDY, 2010).

Essas direções são chamadas de *direção da tensão principal* e o escalar por *valor da tensão principal*. Partindo do que foi definido anteriormente,

$$\begin{aligned}\bar{\mathbf{t}}_{\bar{\mathbf{n}}} &= \lambda \bar{\mathbf{n}} \\ [\boldsymbol{\sigma}] \bar{\mathbf{n}} &= \lambda \bar{\mathbf{n}} \\ [\boldsymbol{\sigma}] \bar{\mathbf{n}} - \lambda \bar{\mathbf{n}} &= \bar{\mathbf{0}} \\ ([\boldsymbol{\sigma}] - [I] \lambda) \cdot \bar{\mathbf{n}} &= 0\end{aligned}\tag{2.87}$$

onde $\bar{\mathbf{0}}$ é o vetor nulo e I o tensor identidade,

$$\bar{\mathbf{0}} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}\tag{2.88}$$

$$[I] = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Reescrevendo (2.87) na forma matricial,

$$\begin{bmatrix} (\sigma_{xx} - \lambda) & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & (\sigma_{yy} - \lambda) & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & (\sigma_{zz} - \lambda) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} n_x \\ n_y \\ n_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}\tag{2.89}$$

A equação (2.89) é conhecida como problema de autovalores e autovetores. O sistema anterior possuirá soluções somente se o determinante dos coeficientes for igual a zero. Isto leva a um polinômio cúbico conhecido como *equação característica*:

$$\lambda^3 - \mathbf{I}_{\sigma} \lambda^2 + \mathbf{II}_{\sigma} \lambda - \mathbf{III}_{\sigma} = 0\tag{2.90}$$

onde os coeficientes são,

$$\begin{aligned} \mathbf{I}_\sigma &= \sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz} \\ \mathbf{II}_\sigma &= \sigma_{xx}\sigma_{yy} + \sigma_{xx}\sigma_{zz} - \sigma_{xy}^2 - \sigma_{yz}^2 - \sigma_{zx}^2 \\ \mathbf{III}_\sigma &= \sigma_{xx}\sigma_{yy}\sigma_{zz} + 2\sigma_{xy}\sigma_{yz}\sigma_{xz} - \sigma_{yx}^2\sigma_{zz} - \sigma_{yz}^2\sigma_{xx} - \sigma_{zx}^2\sigma_{yy} \end{aligned} \quad (2.91)$$

e são conhecidos como *primeiro, segundo e terceiro invariantes de Tensões*. A equação característica sempre possuirá três raízes λ serão os valores da magnitude dos vetores de tensões principais. Já a direção de cada vetor se dá substituindo cada λ em (2.89) e resolvendo o sistema. Além disso, dentre os três vetores de tensão encontrados pelo problema de autovalores e autovetores, dois deles serão os de *tensão máxima e tensão mínima*.

Como os autovetores são mutuamente ortogonais, então é possível defini-los como o sistema de referência. Fazendo isso, e aplicando a devida transformação ao tensor de tensões, se obtém

$$[\sigma^*] = \begin{bmatrix} \sigma_1^* & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2^* & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3^* \end{bmatrix} \quad (2.92)$$

onde σ_1^* , σ_2^* e σ_3^* são os valores das raízes λ da equação característica.

2.2.2 Tensão hidrostática e desviadora

A média aritmética das tensões principais,

$$\sigma^H = \frac{1}{3}(\sigma_1^* + \sigma_2^* + \sigma_3^*) \quad (2.93)$$

é denominada de tensão normal média (MASE, 1999). Na forma tensorial se tem,

$$[\sigma^H] = \begin{bmatrix} \sigma^H & 0 & 0 \\ 0 & \sigma^H & 0 \\ 0 & 0 & \sigma^H \end{bmatrix} = \sigma^H \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (2.94)$$

Todo tensor de tensão pode ser decomposto numa porção hidrostática (σ^H) e numa desviadora (σ^S). Enquanto a hidrostática altera somente o volume do corpo, a desviadora tende

a mudar a forma.

$$\sigma = \sigma^S + \sigma^H \quad (2.95)$$

sendo,

$$\begin{bmatrix} \sigma_{xx}^S & \sigma_{xy}^S & \sigma_{xz}^S \\ \sigma_{yx}^S & \sigma_{yy}^S & \sigma_{yz}^S \\ \sigma_{zx}^S & \sigma_{zy}^S & \sigma_{zz}^S \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} - \sigma^H & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} - \sigma^H & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} - \sigma^H \end{bmatrix} \quad (2.96)$$

O tensor de tensão desviadora também pode ser transformado para encontrar a tensão principal desviadora. Sendo S o autovalor, a equação característica é dada por ,

$$\begin{aligned} S^3 + \mathbf{II}_S S - \mathbf{III}_S &= 0 \\ \mathbf{II}_S &= \frac{1}{2}(\sigma_{xx}^S{}^2 + \sigma_{yy}^S{}^2 + \sigma_{zz}^S{}^2 + 2\sigma_{xy}^S{}^2 + 2\sigma_{xz}^S{}^2 + 2\sigma_{yz}^S{}^2) \\ \mathbf{III}_S &= \sigma_{xx}^S \sigma_{yy}^S \sigma_{zz}^S + 2\sigma_{xy}^S \sigma_{yz}^S \sigma_{zx}^S - \sigma_{yx}^S{}^2 \sigma_{zz}^S - \sigma_{yz}^S{}^2 \sigma_{xx}^S - \sigma_{zx}^S{}^2 \sigma_{yy}^S \end{aligned} \quad (2.97)$$

2.2.3 Elasticidade linear

A relação entre os tensores de deformação e de tensões é idealizada pelas equações constitutivas. Para materiais com elasticidade linear a lei de Hooke, um tensor de quarta ordem contendo 81 entradas, descreve esta relação. A lei de Hooke é escrita como,

$$[\sigma] = (C) [\varepsilon] \quad (2.98)$$

onde $(C) = C_{ijkl}$ é o tensor de quarta ordem que incorpora os parâmetros necessários para caracterizar o material (SADD, 2009).

Considerando um material isotrópico com comportamento linear, e levando em contas as simetrias dos tensores de tensão e de deformação, então alguns termos do tensor de elasticidade serão iguais,

$$\begin{aligned} C_{ijkl} &= C_{jikl} \\ C_{ijkl} &= C_{ijlk} \end{aligned} \quad (2.99)$$

de modo que o número de componentes é reduzido de 81 para 36. Além disso, uma outra

simetria pode ser demonstrada pelo conceito da energia de deformação, o que leva a,

$$C_{ijkl} = C_{klij} \quad (2.100)$$

o que reduz novamente o número de compoentes para 21 termos independentes. Para evitar dificuldades na notação e reduzir o número de componentes repetidos se emprega a *notação de Voigt* para criar uma matriz de simétrica (SADD, 2009):

$$\begin{bmatrix} \sigma_{xx} \\ \sigma_{yy} \\ \sigma_{zz} \\ \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} \\ \sigma_{xy} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} & D_{13} & D_{14} & D_{15} & D_{16} \\ D_{21} & D_{22} & D_{23} & D_{24} & D_{25} & D_{26} \\ D_{31} & D_{32} & D_{33} & D_{34} & D_{35} & D_{36} \\ D_{41} & D_{42} & D_{43} & D_{44} & D_{45} & D_{46} \\ D_{51} & D_{52} & D_{53} & D_{54} & D_{55} & D_{56} \\ D_{61} & D_{62} & D_{63} & D_{64} & D_{65} & D_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \epsilon_{xx} \\ \epsilon_{yy} \\ \epsilon_{zz} \\ 2\epsilon_{yz} \\ 2\epsilon_{zx} \\ 2\epsilon_{xy} \end{bmatrix} \quad (2.101)$$

$$[\sigma] = [D][\epsilon]$$

$$[D] = \begin{bmatrix} 1-\nu & \nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & 1-\nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & \nu & 1-\nu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{(1-2\nu)}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{(1-2\nu)}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{(1-2\nu)}{2} \end{bmatrix} \quad (2.102)$$

onde ν é o coeficiente de Poisson.

Outra simplificação frequentemente adotada é a redução do domínio à um estado plano. Nestas situações o objetivo é reduzir a complexidade do problema através da simplificação para um estado bidimensional. Para isso, o deslocamento no eixo z é desconsiderado, por ter uma dimensão muito maior ou menor que as demais.

O estado plano de tensões aborda situações onde uma dimensão, por exemplo, a espessura, é muito menor do que as demais. Geralmente se aplica no estudo de chapas metálicas finas ou membranas. Neste caso, componentes da tensão são definidas como $\sigma_{zz} = \sigma_{xy} = \sigma_{yz} = 0$.

A relação constitutiva no estado de tensões é dada por,

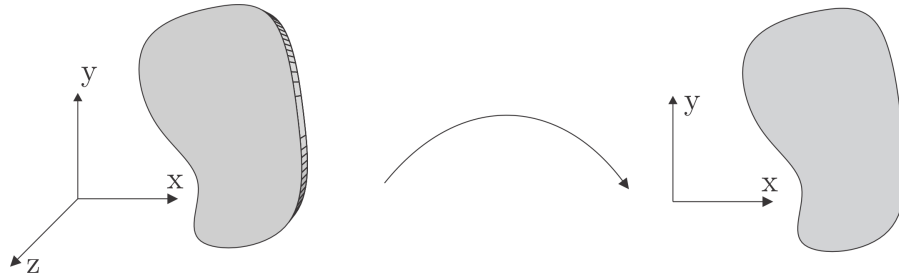


Figura 2.12: Estado plano de tensões. Corpos com uma dimensão muito menor do que as demais podem ser simplificados ao estado plano.

$$\mathbf{D} = \frac{E}{1-\nu^2} \begin{bmatrix} 1 & \nu & 0 \\ \nu & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1-\nu}{2} \end{bmatrix} \quad (2.103)$$

Já o estado plano de deformações ocorre quando a espessura é muito maior que as outras, por exemplo, no estudo de barragens ou cilindros longos. As deformações $\varepsilon_{zz} = \varepsilon_{xz} = \varepsilon_{yz} = 0$.

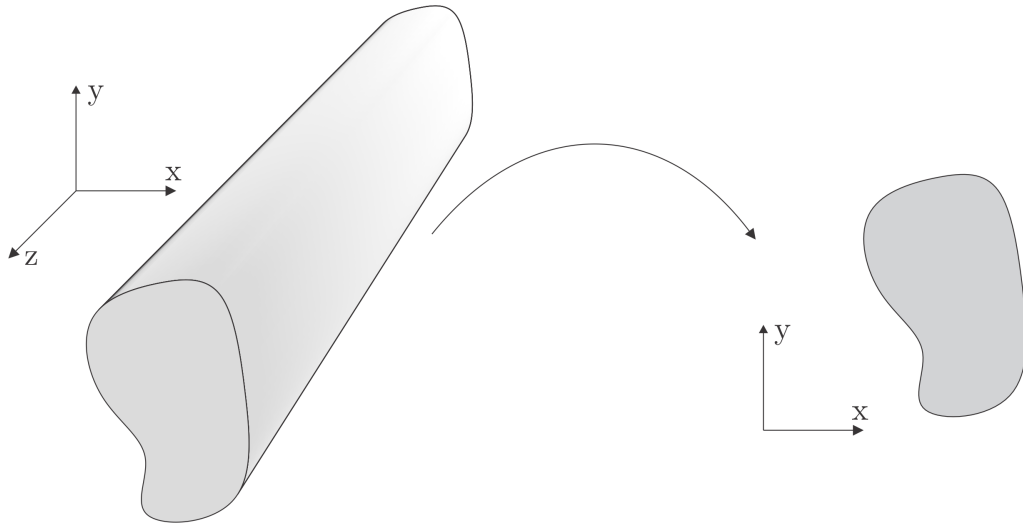


Figura 2.13: Estado plano de deformações. Corpos com uma dimensão muito maior do que as demais podem ser simplificados ao estado plano.

E a relação constitutiva no estado plano de deformações é escrita como,

$$\mathbf{D} = \frac{E}{(1+\nu)(1-\nu)} \begin{bmatrix} 1-\nu & \nu & 0 \\ \nu & 1-\nu & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} \end{bmatrix} \quad (2.104)$$

Mantendo-se ainda nestes propósitos de simplificações, é conveniente expressar o vetor de tensões e o vetor de deformações na forma de estado plano (COOK, 1995):

$$\begin{bmatrix} \sigma_x \\ \sigma_y \\ \sigma_{xy} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} \\ \sigma_{yy} \\ \sigma_{xy} = \sigma_{yx} \end{bmatrix} \quad (2.105)$$

$$\begin{bmatrix} \epsilon_x \\ \epsilon_y \\ \epsilon_{xy} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \epsilon_{xx} \\ \epsilon_{yy} \\ 2\epsilon_{xy} = 2\epsilon_{yx} \end{bmatrix} \quad (2.106)$$

e a relação entre as tensões e deformações,

$$\begin{bmatrix} \sigma_1 \\ \sigma_2 \\ \sigma_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} & 0 \\ D_{21} & D_{22} & 0 \\ 0 & 0 & D_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \epsilon_x \\ \epsilon_y \\ \epsilon_{xy} \end{bmatrix} \quad (2.107)$$

tal que $[D]$ pode ser (2.103) ou (2.104).

2.2.4 Energia de deformação

Quando um sólido elástico é deformado, o trabalho feito pelas forças de superfície e de corpo são armazenadas dentro do sólido na forma de energia de deformação. Para um corpo elástico ideal, esta energia é recuperada completamente após a retirada das cargas (SADD, 2009). A energia de deformação é definida como,

$$w = \frac{1}{2}(\sigma_x \epsilon_x + \sigma_y \epsilon_y + \sigma_z \epsilon_z + \sigma_{xy} \epsilon_{xy} + \sigma_{yz} \epsilon_{yz} + \sigma_{zx} \epsilon_{zx}) \quad (2.108)$$

A energia de deformação pode ser decomposta em duas parcelas, a desviadora e volumétrica. Na equação (2.108) o tensor de tensões e o de deformações são usados no cálculo. Decompondo ambos nas suas partes desviadora e volumétrica resulta em,

$$\begin{aligned} w &= \frac{1}{2} \epsilon_{ij} \sigma_{ij} \\ w &= \frac{1}{2} (\epsilon_{ij}^S + \epsilon^H \delta_{ij}) (\sigma_{ij}^S + \sigma^H \delta_{ij}) \\ w &= \frac{1}{2} (\epsilon_{ij}^S \sigma_{ij}^S + \sigma^H \epsilon_{ij}^S \delta_{ij} + \epsilon^H \sigma_{ij}^S \delta_{ij} + \epsilon^H \sigma^H \delta_{ij} \delta_{ij}) \end{aligned} \quad (2.109)$$

onde $[\sigma^S]$ é o tensor de tensões desviadoras, σ^H é a média das tensões principais, $[\varepsilon^S]$ é o tensor de deformações desviadoras (obtido da mesma forma como o de tensões) e ε^H é a média das deformações principais. A função δ_{ij} é o *delta de Kronecker*,

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \quad (2.110)$$

Três termos do lado direito da equação (2.109) merecem destaque,

$$\begin{aligned} \sigma_{ij}^S \delta_{ij} &= \sigma_{ii}^S = \sigma_{11}^S + \sigma_{22}^S + \sigma_{33}^S \\ &= \left(\sigma_{11} - \frac{\sigma^H}{3}\right) + \left(\sigma_{22} - \frac{\sigma^H}{3}\right) + \left(\sigma_{33} - \frac{\sigma^H}{3}\right) \\ &= \sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33} - 3 \frac{(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33})}{3} \\ &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \varepsilon_{ij}^S \delta_{ij} &= \varepsilon_{ii}^S = \varepsilon_{11}^S + \varepsilon_{22}^S + \varepsilon_{33}^S \\ &= \left(\varepsilon_{11} - \frac{\varepsilon^H}{3}\right) + \left(\varepsilon_{22} - \frac{\varepsilon^H}{3}\right) + \left(\varepsilon_{33} - \frac{\varepsilon^H}{3}\right) \\ &= \varepsilon_{11} + \varepsilon_{22} + \varepsilon_{33} - 3 \frac{(\varepsilon_{11} + \varepsilon_{22} + \varepsilon_{33})}{3} \\ &= 0 \end{aligned} \quad (2.111)$$

$$\begin{aligned} \delta_{ij} \delta_{ij} &= \delta_{ii} = \delta_{11} + \delta_{22} + \delta_{33} \\ &= 1 + 1 + 1 = 3 \end{aligned}$$

e assim, a equação (2.109) se reduz a

$$\begin{aligned} w &= \frac{1}{2} \varepsilon_{ij}^S \sigma_{ij}^S + \frac{3}{2} \varepsilon^H \sigma^H \\ w &= w^S + w^H \end{aligned} \quad (2.112)$$

sendo w^S a parcela da energia de deformação desviadora e w^H a parte da pressão hidrostática (SINGH, 2007).

2.2.5 Problema de valor de contorno

Uma equação diferencial é descrita como um problema de valor de contorno sobre um domínio Ω e um contorno Γ se, além da equação diferencial, a solução deve satisfazer valores impostos para a variável dependente e as derivadas no contorno (REDDY, 2008).

As condições de contorno impostas podem ser de dois tipos. A condição de contorno natural diz respeito às derivadas e a segunda à variável dependente, representados na figura (2.14). Admite-se que o contorno possa ser descomposto da seguinte forma:

$$\Gamma = \overline{\Gamma_k} \cup \overline{\Gamma_g} \quad (2.113)$$

$$\emptyset = \Gamma_k \cap \Gamma_g \quad (2.114)$$

onde Γ_k é o valor de contorno natural e Γ_g é o valor de contorno essencial.

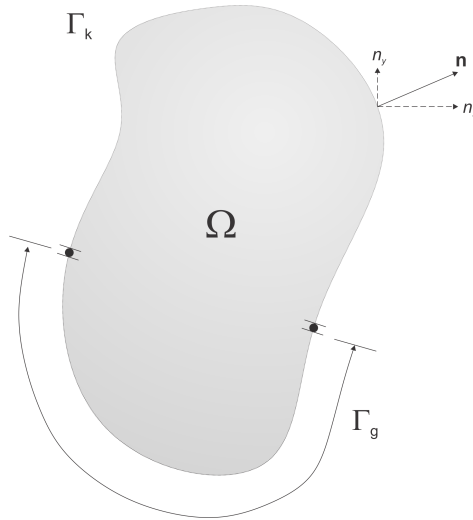


Figura 2.14: Condições de contorno natural e essencial

A declaração formal do problema de valor de contorno para a elasticidade segue abaixo. Sua origem está na equação do equilíbrio (REDDY, 2008):

Dado $f_i : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, $g_i : \Gamma_g \rightarrow \mathbb{R}$ e $h_i : \Gamma_k \rightarrow \mathbb{R}$, ache $\mathbf{u} : \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ tal que:

$$\begin{cases} \sigma_{ij,j} + f_i = 0 & \text{em } \Omega \\ \bar{u} = \bar{g}(\bar{x}) & \text{em } \Gamma_g \\ \sigma_{ij}n_j = \bar{h}(\bar{x}) & \text{em } \Gamma_k \end{cases} \quad (2.115)$$

onde $\sigma_{ij,j}$ é a derivada j do tensor de tensões, sendo escrito em termos de \bar{u} como em (2.107),

os vetores \bar{g} e \bar{h} funções que determinam os valores prescritos do deslocamento e forças de contato no contorno. A formulação anterior é conhecida como a forma forte do problema elasto-estático.

2.2.6 A forma fraca e a aproximação por Galerkin

A estratégia para resolução do problema (2.115) envolve o emprego de uma formulação variacional. Por formulação variacional se entende a construção de um funcional³ equivalente às equações governantes do problema, ou em uma conotação mais moderna, na tradução da forma forte do problema em uma equação integral ponderada (REDDY, 2008).

Assim, a nova questão posta seria encontrar a solução $\bar{u}(\bar{x})$ que atenda a equação diferencial e as condições de contorno, tal que,

$$\int_{\Omega} (\sigma_{ij,j} + f_i) w_i d\Omega = 0 \quad (2.116)$$

para todos os membros $\bar{w}(\bar{x})$ de um conjunto de funções teste apropriadas (ODEN; BECKER; CAREY, 1981).

A formulação (2.116) ainda não é a declaração mais adequada para propósitos computacionais. Considerando a propriedade da integração por partes. Sendo $f, g : \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$, pertencente a C^1 , então

$$\int_{\Omega} (fg)_{,i} d\Omega = \int_{\Omega} f_{,i} g d\Omega + \int_{\Omega} f g_{,i} d\Omega \quad (2.117)$$

e aplicando o teorema da divergência,

$$\int_{\Omega} f_{,i} d\Omega = \int_{\Gamma} f n_i d\Gamma \quad (2.118)$$

e aplicando a equação (2.118) em (2.117) se obtém,

$$\int_{\Omega} f_{,i} g d\Omega = - \int_{\Omega} f g_{,i} d\Omega + \int_{\Gamma} f g n_i d\Gamma \quad (2.119)$$

³Dado um espaço de funções \mathbb{U} e o espaço \mathbb{R} dos números reais, um funcional é um operador que mapeia elementos de \mathbb{U} para o \mathbb{R} (REDDY, 2008)

Com estas definições é possível reescrever a forma forte do problema elasto-estático,

$$\begin{aligned}
 \int_{\Omega} (\sigma_{ij,j} + f_i) w_i \, d\Omega &= 0 \\
 \int_{\Omega} w_{i,j} \sigma_{ij} \, d\Omega &= \int_{\Omega} w_{i,j} \sigma_{ij} \, d\Omega + \int_{\Omega} w_i f_i \, d\Omega \quad (\text{integração por partes}) \\
 &= \int_{\Gamma} w_i (\sigma_{ij} n_j) \, d\Gamma + \int_{\Omega} w_i f_i \, d\Omega \quad (\text{teorema da divergência}) \quad (2.120) \\
 \int_{\Omega} w_{i,j} c_{ijkl} u_{k,l} \, d\Omega &= \int_{\Gamma} w_i (\sigma_{ij} n_j) \, d\Gamma + \int_{\Omega} w_i f_i \, d\Omega
 \end{aligned}$$

A última equação de (2.120) é conhecida como a forma fraca do problema elasto-estático linear (HUGHES, 1987). A forma fraca facilita a expressão das condições de contorno de forma natural e amplia o espaço de funções de $C^2(\Omega)$ para $C^1(\Omega)$ ⁴ (ODEN; BECKER; CAREY, 1981).

A equação (2.120) envolve duas classes de funções. A primeira é composta pelas funções admissíveis ou candidatas à solução $\mathbf{u}(\mathbf{x})$. As funções admissíveis devem satisfazer as condições de contorno essenciais, ser suficientemente suaves e, além disso, as derivadas das funções devem ser quadrado integráveis,

$$\int_{\Omega} (u_{,i})^2 \, d\Omega < \infty \quad (2.121)$$

Funções que satisfazem (2.121) são chamadas de funções H^1 ou pertencentes ao espaço de Hilbert H^1 . O espaço de Hilbert é um espaço de funções de infinitas dimensões, isto quer dizer que qualquer função pertencente a esse espaço pode ser representada por uma combinação linear de base infinita.

Chamando o espaço das funções admissíveis de \mathbb{S} , então define-se que,

$$\mathbb{S} = \{u \mid u \in H^1, \bar{u}(\bar{x}_i) = \bar{g}_i\} \quad (2.122)$$

tal que \bar{x}_g são os pontos pertencentes a Γ_i e que satisfazem a condição de contorno \bar{g}_i . O segundo conjunto de funções, \mathbb{V} , se refere às funções ponderadoras w , que são bem similares às funções candidatas, exceto por serem iguais a zero no contorno essencial.

⁴O espaço $C^m(\Omega)$ é composto por todas as funções, juntamente com todas as suas derivadas até ordem m , que são contínuas e definidas no subconjunto Ω de \mathbb{R}^n (REDDY, 1986).

$$\mathbb{V} = \{w \mid w \in H^1, \bar{w}(\bar{x}_g) = \bar{0}\} \quad (2.123)$$

Portanto, seguindo as definições acima, as funções admissíveis e as funções ponderadoras podem ser escritas como uma combinação linear de base infinita pertencente ao espaço de Hilbert H^1 ,

$$\begin{aligned} \bar{u}(\bar{x}) &= \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^{\infty} u_i \phi_i(\bar{x}) \\ \sum_{i=1}^{\infty} v_i \phi_i(\bar{x}) \end{bmatrix} \\ \bar{w}(\bar{x}) &= \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^{\infty} w_i \psi_i(\bar{x}) \\ \sum_{i=1}^{\infty} r_i \psi_i(\bar{x}) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (2.124)$$

onde u_i e w_i são constantes, e ϕ_i e ψ_i são as funções bases.

Uma dificuldade clara é trabalhar com bases infinitas. O impacto direto disto é que a solução exata do problema (2.120) pode ser inviável de se obter. Nos métodos aproximados se busca obter a solução do tipo

$$u(\bar{x}) \approx \sum_{i=1}^n c_i \phi_i(\bar{x}) \quad (2.125)$$

que é uma combinação linear finita de n funções base ϕ_i conhecidas que abrangem o domínio Ω .

Os diversos tipos de funções de ponderação $w_i(\bar{x})$ do método dos resíduos ponderados são classificados em subgêneros: método da colocação, subdomínio, dos momentos, mínimos quadrados. O *método de Galerkin*, em especial, é o mais popular e também é utilizado pelo método de elementos finitos. Neste caso, as funções de ponderação são iguais a da solução aproximada, isto é,

$$\begin{aligned} \bar{u}(\bar{x}) &= \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^n u_i \phi_i(\bar{x}) \\ \sum_{i=1}^n v_i \phi_i(\bar{x}) \end{bmatrix} \\ \bar{w}(\bar{x}) &= \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^n w_i \phi_i(\bar{x}) \\ \sum_{i=1}^n r_i \phi_i(\bar{x}) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (2.126)$$

Ainda considerando o problema elástico bidimensional, a solução $\bar{u}(\bar{x})$, que representa os deslocamentos, e as funções ponderadoras $\bar{w}(\bar{x})$ são reescritas na forma matricial,

$$\begin{bmatrix} u(\bar{x}) \\ v(\bar{x}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} N_1(\bar{x}) & 0 & \dots & N_n(\bar{x}) & 0 \\ 0 & N_1(\bar{x}) & \dots & 0 & N_n(\bar{x}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ v_1 \\ \vdots \\ u_n \\ v_n \end{bmatrix} \quad (2.127)$$

$$\bar{u}(\bar{x}) = [N] \bar{d}$$

$$\begin{bmatrix} w(\bar{x}) \\ r(\bar{x}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} N_1(\bar{x}) & 0 & \dots & N_n(\bar{x}) & 0 \\ 0 & N_1(\bar{x}) & \dots & 0 & N_n(\bar{x}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w_1 \\ r_1 \\ \vdots \\ w_n \\ r_n \end{bmatrix} \quad (2.128)$$

$$\bar{w}(\bar{x}) = [N] \bar{q}$$

onde N_i , por questão de tradição de nomenclatura, são as funções base ou funções interpoladoras.

Desta forma, o tensor de deformações bidimensional fica como,

$$\begin{bmatrix} \varepsilon_x \\ \varepsilon_y \\ \varepsilon_{xy} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial N_1}{\partial x} & 0 & \dots & \frac{\partial N_n}{\partial x} & 0 \\ 0 & \frac{\partial N_1}{\partial y} & \dots & 0 & \frac{\partial N_n}{\partial y} \\ \frac{\partial N_1}{\partial x} & \frac{\partial N_1}{\partial y} & \dots & \frac{\partial N_n}{\partial x} & \frac{\partial N_n}{\partial y} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ v_1 \\ \vdots \\ u_n \\ v_n \end{bmatrix} \quad (2.129)$$

$$\bar{\varepsilon} = [B] \bar{d}$$

e considerando que a tensão pode ser definida por,

$$\begin{bmatrix} \sigma_x \\ \sigma_y \\ \sigma_{xy} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} d_{11} & d_{12} & 0 \\ d_{21} & d_{22} & 0 \\ 0 & 0 & d_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \varepsilon_x \\ \varepsilon_y \\ \varepsilon_{xy} \end{bmatrix} \quad (2.130)$$

$$\bar{\sigma} = [D] \bar{\varepsilon}$$

Por questões práticas, a notação usada na descrição da equação da forma fraca (2.116) sofrerá uma leve alteração (HUGHES, 1987). Passando da representação indicial para uma simbólica em um problema bidimensional, tem-se,

$$\boldsymbol{\varepsilon}(\bar{\mathbf{u}}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} \\ \frac{\partial v}{\partial y} \\ \frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\varepsilon}_x \\ \boldsymbol{\varepsilon}_y \\ \boldsymbol{\varepsilon}_{xy} \end{bmatrix} \quad (2.131)$$

Como o vetor $\bar{\mathbf{w}}(\bar{\mathbf{x}})$ é formado com as mesmas funções bases de $\bar{\mathbf{u}}(\bar{\mathbf{x}})$, então se tem,

$$\begin{aligned} \bar{\boldsymbol{\varepsilon}}(\bar{\mathbf{w}}) &= \begin{bmatrix} \frac{\partial w}{\partial x} \\ \frac{\partial r}{\partial y} \\ \frac{\partial w}{\partial y} + \frac{\partial r}{\partial x} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\varepsilon}_x^w \\ \boldsymbol{\varepsilon}_y^w \\ \boldsymbol{\varepsilon}_{xy}^w \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{\partial N_1}{\partial x} & 0 & \dots & \frac{\partial N_n}{\partial x} & 0 \\ 0 & \frac{\partial N_1}{\partial y} & \dots & 0 & \frac{\partial N_n}{\partial y} \\ \frac{\partial N_1}{\partial y} & \frac{\partial N_1}{\partial x} & \dots & \frac{\partial N_n}{\partial y} & \frac{\partial N_n}{\partial x} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w_1 \\ r_1 \\ \vdots \\ w_n \\ r_n \end{bmatrix} \\ \bar{\boldsymbol{\varepsilon}}(\bar{\mathbf{w}}) &= [\mathbf{N}] \bar{\mathbf{q}} \end{aligned} \quad (2.132)$$

$$[\mathbf{D}] = \mathbf{D}_{IJ} = \begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} & D_{13} \\ D_{21} & D_{22} & D_{23} \\ D_{31} & D_{32} & D_{33} \end{bmatrix} \quad (2.133)$$

onde

$$D_{IJ} = c_{ijkl} \quad (2.134)$$

tal que os índices obedecem a tabela (2.1)

Assim, reescrevendo a equação (2.116), e desprezando as forças de corpo f_i ,

$$\int_{\Omega} \bar{\boldsymbol{\varepsilon}}(\bar{\mathbf{w}})^T [\mathbf{D}] \bar{\boldsymbol{\varepsilon}}(\bar{\mathbf{u}}) d\Omega = \int_{\Gamma} \bar{\mathbf{w}}^T \bar{\mathbf{h}} d\Gamma \quad (2.135)$$

expandindo a equação (2.135) com o método de Galerkin, e considerando que,

I ou J	(ij) ou (kl)
1	11
2	22
3	12
3	21

Tabela 2.1: Tabela de conversão de índices, notação de Voigt (IJ) e tensorial ($ijkl$) para elasticidade isotrópica bidimensional

$$\bar{w}^T = ([N] \bar{q})^T = \bar{q}^T [N]^T \quad (2.136)$$

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \bar{q}^T [B]^T [D] [B] \bar{d} \, d\Omega &= \int_{\Gamma} \bar{q}^T [N]^T \bar{h} \, d\Gamma \\ \bar{q}^T \left(\int_{\Omega} [B]^T [D] [B] \bar{d} \, d\Omega - \int_{\Gamma} [N]^T \bar{h} \, d\Gamma \right) &= \bar{0} \end{aligned} \quad (2.137)$$

ou seja, (2.137) deve ser satisfeito para quaisquer valores de (w_i, r_i) . Portanto, o que se deve satisfazer é

$$\int_{\Omega} [B]^T [D] [B] \bar{d} \, d\Omega = \int_{\Gamma} [N]^T \bar{h} \, d\Gamma \quad (2.138)$$

A solução \bar{d} é obtida quando o sistema de equações formado por (2.138) é resolvido. Outra notação bem conhecido é,

$$\begin{aligned} [K] &= \int_{\Omega} [B]^T [D] [B] \bar{d} \, d\Omega \\ \bar{f} &= \int_{\Gamma} [N]^T \bar{h} \, d\Gamma \end{aligned} \quad (2.139)$$

Assim, o sistema de equações pode ser reescrito como,

$$[K] \bar{d} = \bar{f} \quad (2.140)$$

a matriz $[K]$ é chamada de *matriz de rigidez* e o vetor \bar{f} é conhecido como *vetor de cargas*.

2.2.7 O método dos elementos finitos

Como mencionado anteriormente, a solução exata da equação (2.120) só é possível de ser encontrada em poucos casos particulares que frequentemente são simplificações grosseiras

da realidade. Uma estratégia alternativa é construir funções aproximadas, como por exemplo, pelo método de Galerkin.

Apesar da elegância do método, ele possui um defeito grave justamente na escolha das funções base. Não há uma sistematização razoável, somente que devem ser membros independentes de H^1 , o que confere uma certa arbitrariedade na decisão das bases. Além disso, as bases devem ser escolhidas para satisfazer as condições de contorno, uma tarefa trabalhosa nos casos bidimensionais e tridimensionais, de geometrias complexas. E ainda, mesmo atendendo essas condições, uma escolha imprópria de bases pode levar à uma solução inadequada (ODEN; BECKER; CAREY, 1981).

As dificuldades encontradas no método de Galerkin são contornadas pelo método dos Elementos Finitos (MEF). O método é um procedimento de construção de funções base para a aproximação de Galerkin na abordagem de problemas de valor de contorno. É uma técnica numérica de grande versatilidade e aplicável a qualquer tipo de domínio e condições de contorno, mais flexível que os meios analíticos e que método de Galerkin (ODEN; BECKER; CAREY, 1981).

Adotando uma definição simples, o MEF é uma maneira sistematizada de discretizar o domínio do problema, explicitar a contribuição de cada unidade na solução e reuni-los para a resolução final. As funções base são definidas em cada subdomínio Ω_e , chamados de elementos, e podem ser escritas de maneira simples, na maioria das vezes como polinômios. Os elementos são criados com geometria simples, como triângulos e quadriláteros, por exemplo, e se conectam uns aos outros por nós.

Como comentado, as funções de forma são definidas em trechos (*piecewise*). Uma dada função é definida em um nó, onde terá valor unitário, e nos elementos adjacentes a ele (figura 2.15). Além desta região a função será igual a zero (HUGHES, 1987). Matematicamente se tem:

$$N_i(x_j) = \begin{cases} 1 & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \quad (2.141)$$

onde i e j indicam a numeração de cada nó até o valor máximo n . Portanto, a solução em elementos finitos é muito similar ao método de Galerkin, porém, as funções assumem a forma como da figura (2.15)

Esta visão *global* das funções de forma não é a mais frequentemente usada no método de elementos finitos. Por exemplo, para determinar o valor da solução dentro de um elemento

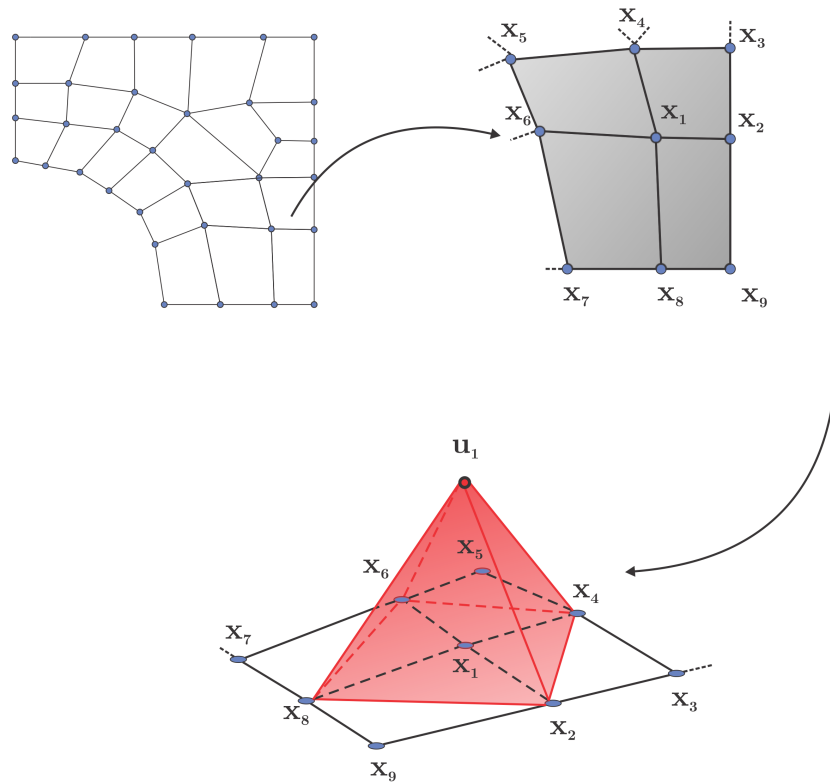


Figura 2.15: Representação da função de forma em uma perspectiva global.

é preciso saber a solução nos nós que compõe o elemento. Além disso, o método dos elementos finitos se torna mais eficaz computacionalmente quando for possível construir a matriz de rigidez a partir de cada elemento individual (HUGHES, 1987). Desta forma, se utiliza as partes das funções que são definidas dentro do elemento. A visualização desta abordagem *elementar* pode ser vista na figura (2.16).

2.2.8 A construção das funções de interpolação

No método dos elementos finitos, as funções interpoladoras são expansões polinomiais definidas dentro do subdomínio de cada elemento. O tipo de função depende da geometria do elemento, quantidade de nós e número de graus de liberdade por nó. Uma função $u_h^e(\mathbf{x})$ de aproximação sobre um elemento Ω_e deve satisfazer as seguintes condições para convergir para uma solução verdadeira (REDDY, 2010; HUGHES, 1987):

1. Suave: u_h^e deve ser contínua no mínimo até a ordem que a forma fraca do problema requer. Para o problema elástico, $u_h^e \in C^1$.
2. Completude: os polinômios usados para representar u_h^e devem ser completos.

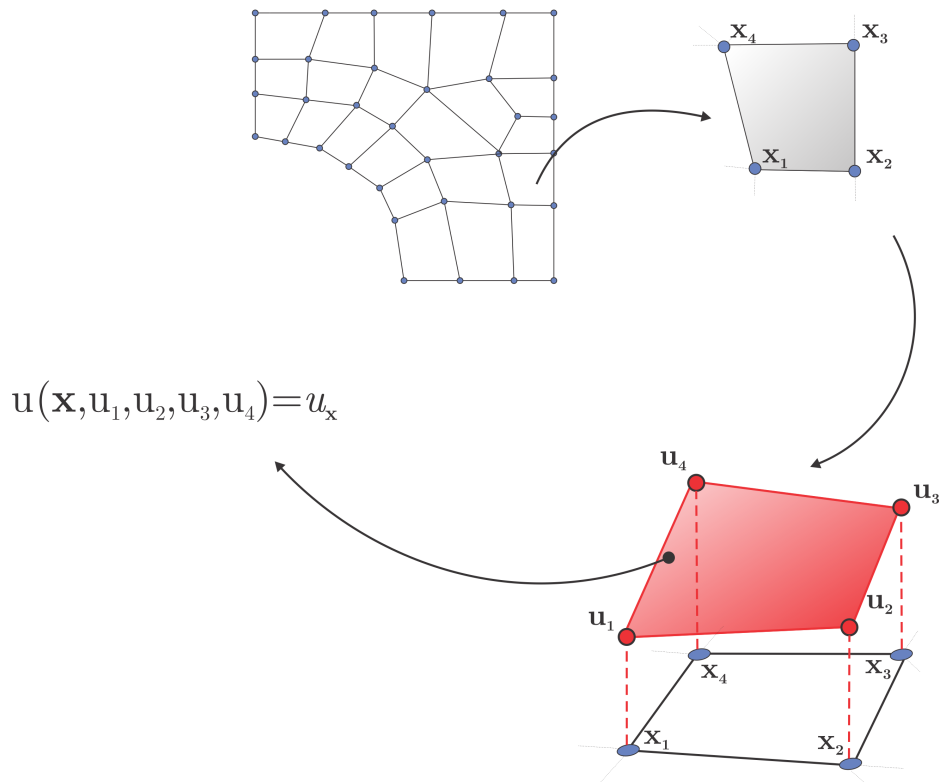


Figura 2.16: Exemplo de malha de elementos finitos. Detalhe para a interpolação da solução em um elemento.

3. Compatibilidade: contínuos através da fronteira Ω^e de cada elemento.

A condição 1. garante que as derivadas das funções de forma tenham, no máximo, descontinuidades finitas ao longo das interfaces dos elementos. Assim, que todas integrais necessárias para o cálculo do método sejam bem definidas.

A completude, citada no item 2., se refere a capacidade que uma função de forma possui de representar exatamente a solução. No problema de elasticidade a solução é escrita como em (2.125). Para um elemento, temos que a solução é igual a,

$$u^e = \sum_{i=1}^n N_i^e d_i^e \quad (2.142)$$

onde $d_i = u_i^h x_i$, ou seja, a solução no nó. Porém, d_i é uma interpolação, como por exemplo,

$$d_i^e = c_0 + c_1 x_i^e + c_2 y_i^e + c_3 x_i^e y_i^e \quad (2.143)$$

O item 3 diz respeito da capacidade de uma função interpoladora de representar exatamente um polinômio linear arbitrário quando os graus de liberdade.

2.2.9 Elemento quadrilateral bilinear - Q4

Considerando inicialmente um elemento retangular com lados ortogonais e paralelos aos eixos do sistema cartesiano, como no caso *b*) da figura (2.17).

Sendo a solução em cada nó dada por uma interpolação como em (2.143), então aplicando a equação acima em cada nó se obtém,

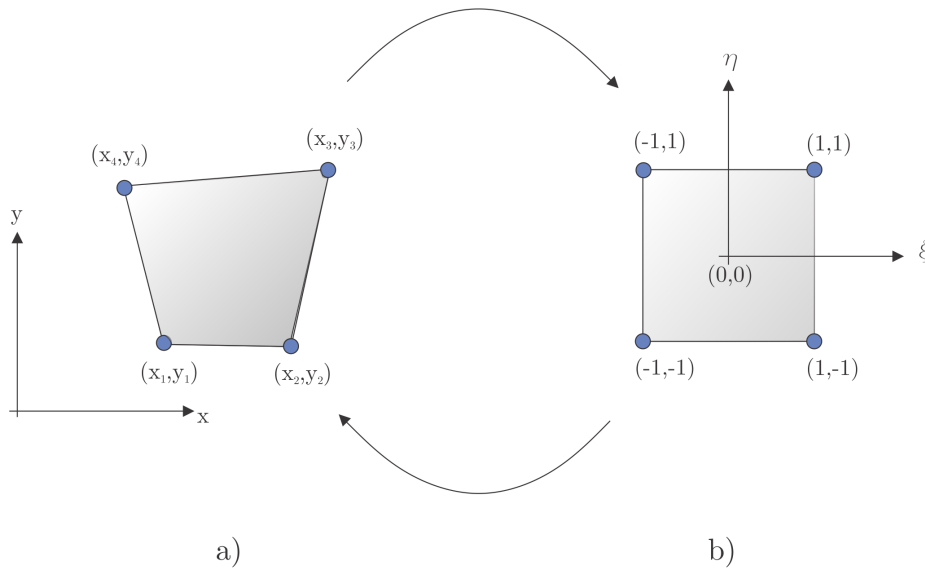


Figura 2.17: Transformação do sistema de coordenadas global *a*) para local *b*) de cada elemento.

$$\begin{aligned}
 u_1^e &= c_1^e - c_2^e - c_3^e + c_4^e \\
 u_2^e &= c_1^e + c_2^e - c_3^e - c_4^e \\
 u_3^e &= c_1^e + c_2^e + c_3^e + c_4^e \\
 u_4^e &= c_1^e - c_2^e + c_3^e - c_4^e
 \end{aligned}
 \tag{2.144}$$

ou

$$\begin{bmatrix} 1 & -1 & -1 & 1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \\ c_3 \\ c_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u_1^e \\ u_2^e \\ u_3^e \\ u_4^e \end{bmatrix}
 \tag{2.145}$$

Resolvendo o sistema (2.145) e substituindo os valores das constantes c_i em (2.143) se obtém,

$$u_h^e(\mathbf{x}) = N_1(\mathbf{x})u_1^e + N_2(\mathbf{x})u_2^e + N_3(\mathbf{x})u_3^e + N_4(\mathbf{x})u_4^e \quad (2.146)$$

tal que as funções $N_i(\mathbf{x})$ são conhecidas como *funções de forma* ou *interpolidoras*.

$$\begin{aligned} N_1(\mathbf{x}) &= \frac{1}{4}(1-x)(1-y) \\ N_2(\mathbf{x}) &= \frac{1}{4}(1+x)(1-y) \\ N_3(\mathbf{x}) &= \frac{1}{4}(1+x)(1+y) \\ N_4(\mathbf{x}) &= \frac{1}{4}(1-x)(1+y) \end{aligned} \quad (2.147)$$

Neste caso hipotético a geometria do elemento é bem definida. Na prática os elementos são mais próximos do caso *a*) da figura (2.17), que trazem certas dificuldades de manuseio. A solução comumente empregada é transformar os elementos do caso *a*), que não possuem geometria normalizada e que estão em um sistema de coordenadas globais, em um sistema de coordenadas locais como no caso *b*), através de mudança de variáveis. Os elementos do tipo *b*) são chamados de *isoparamétricos* e são tratados na sessão (2.2.11).

2.2.10 Elemento quadrilateral quadrático - Q8

A convergência do resultado é melhorada usando mais termos na função interpoladora. A solução aproximada fica como,

$$u^e = c_1 + c_2x + c_3y + c_4xy + c_5x^2 + c_6y^2 + c_7x^2y + c_8xy^2 \quad (2.148)$$

que possui oito incógnitas. Assim, para se determinar totalmente o polinômio é preciso que a função seja definida em um elemento com oito nós (figura 2.18). Aplicando o mesmo conceito da transformação para coordenadas locais, da formulação do elemento *Q4* se chega a,

$$\begin{aligned}
N_1(\mathbf{x}) &= \frac{1}{4}(1-\xi)(1-\eta)(-\xi-\eta-1) \\
N_2(\mathbf{x}) &= \frac{1}{4}(1+\xi)(1-\eta)(\xi-\eta-1) \\
N_3(\mathbf{x}) &= \frac{1}{4}(1+\xi)(1+\eta)(\xi+\eta-1) \\
N_4(\mathbf{x}) &= \frac{1}{4}(1-\xi)(1+\eta)(-\xi+\eta-1) \\
N_5(\mathbf{x}) &= \frac{1}{2}(1-\xi^2)(1-\eta) \\
N_6(\mathbf{x}) &= \frac{1}{2}(1-\xi)(1-\eta^2) \\
N_7(\mathbf{x}) &= \frac{1}{2}(1-\xi^2)(1+\eta) \\
N_8(\mathbf{x}) &= \frac{1}{2}(1+\xi)(1-\eta^2)
\end{aligned} \tag{2.149}$$

onde ξ e η são variáveis no elemento padrao, tais que $-1 \leq \xi \leq 1$ e $-1 \leq \eta \leq 1$.

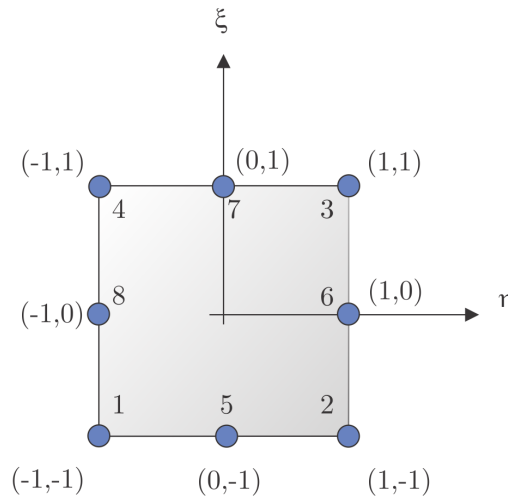


Figura 2.18: Elemento Q8 no sistema de coordenadas locais.

2.2.11 Elementos isoparamétricos e mudança de coordenadas

Muitos problemas práticos não permitem que a malha de elementos finitos seja perfeitamente retangular, assim, é necessário empregar elementos curvos para representar o domínio apropriadamente. No entanto, os elementos curvos trazem complicações para o procedimento numérico já que não possuem limites de integração bem definidos. O método mais comum para solucionar este problema é utilizar elementos isoparamétricos.

O procedimento é dividido em duas partes: primeiro a transformação de coordenadas e a segunda na efetuação do cálculo.

O conceito chave na primeira etapa é escrever a equação de posição $\mathbf{x} = (x, y)$ em um outro sistema de coordenadas mais simples. Tradicionalmente se aplica o mapeamento para $\xi = (\xi, \eta)$, que é representado no caso *b*) da figura (2.17), com o novo domínio definido em $\xi = [-1, 1]$ e $\eta = [-1, 1]$.

Desta forma, a equação de posição para um elemento de quatro nós é reescrita como,

$$\begin{aligned} x(\xi, \eta) &= \sum_i^n N_i(\xi, \eta) x_i^e \\ y(\xi, \eta) &= \sum_i^n N_i(\xi, \eta) y_i^e \end{aligned} \quad (2.150)$$

tal que x_i^e é a coordenada do nó i do elemento e .

Se a variável estudada, como o deslocamento, for interpolada pelas mesmas funções $N_i(\xi, \eta)$,

$$u^h(\xi, \eta) = \sum_i^n N_i(\xi, \eta) u_i^e v^h(\xi, \eta) = \sum_i^n N_i(\xi, \eta) v_i^e \quad (2.151)$$

então o elemento é chamado de isoparamétrico.

Para escrever a matriz deformação-deslocamento \mathbf{B} , deve ser estabelecido uma relação entre os gradientes dos dois sistemas de coordenadas. Considerando, por exemplo, a deformação em x , $\epsilon_x = \frac{\partial u}{\partial x}$, que não pode ser determinado imediatamente pois o deslocamento u depende de ξ e η (COOK, 1995). Utilizando a regra da cadeia para diferenciar u por ξ e η ,

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial \xi} \\ \frac{\partial u}{\partial \eta} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi} & \frac{\partial y}{\partial \xi} \\ \frac{\partial x}{\partial \eta} & \frac{\partial y}{\partial \eta} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} \\ \frac{\partial u}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (2.152)$$

A matriz de transformação linear acima é chamada de *Jacobiana* ou \mathbf{J} . Como x e y são dados por (2.150), as derivadas parciais ficam como,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial x}{\partial \xi} &= \sum_i^n \frac{N_i(\xi, \eta)}{\partial \xi} x_i^e \\
\frac{\partial y}{\partial \xi} &= \sum_i^n \frac{N_i(\xi, \eta)}{\partial \xi} y_i^e \\
\frac{\partial x}{\partial \eta} &= \sum_i^n \frac{N_i(\xi, \eta)}{\partial \eta} x_i^e \\
\frac{\partial y}{\partial \eta} &= \sum_i^n \frac{N_i(\xi, \eta)}{\partial \eta} y_i^e
\end{aligned} \tag{2.153}$$

Resolvendo para $\frac{\partial u}{\partial x}$ e $\frac{\partial u}{\partial y}$,

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} \\ \frac{\partial u}{\partial y} \end{bmatrix} = [J]^{-1} \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial \xi} \\ \frac{\partial u}{\partial \eta} \end{bmatrix} \tag{2.154}$$

tal que

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u}{\partial \xi} &= \sum_i^e \frac{N_i(\xi, \eta)}{\xi} u_i^e \\
\frac{\partial u}{\partial \eta} &= \sum_i^e \frac{N_i(\xi, \eta)}{\eta} u_i^e
\end{aligned} \tag{2.155}$$

Uma última questão sobre a mudança de coordenadas inclui a etapa de integração, típica do método. Quando a integração é efetuada dentro do domínio do sistema de coordenadas locais, e a mudança é um mapeamento *um à um*, então a integral final é multiplicada pelo determinante da matriz Jacobiana ($|[J]|$),

$$\int \int_{\Omega_1} f(x, y) \, dx dy = \int \int_{\Omega_2} f(x(\xi, \eta), y(\xi, \eta)) |[J]| \, d\xi d\eta \tag{2.156}$$

e é utilizada na integração do problema de valor de contorno.

2.2.12 Recuperação de tensões

Os valores das tensões em qualquer ponto do domínio do problema pode ser determinado diretamente a partir dos deslocamentos dos nós através da equação,

$$\bar{\sigma} = [D] [B] \bar{d} \quad (2.157)$$

onde $[D]$ é o tensor de relação constitutiva, $[B]$ é a matriz de deslocamento-deformação definida na seção (2.2.6) e \bar{d} é a solução que contém os deslocamentos nodais.

Porém, quando se busca o valor das tensões nos nós através do vetor \bar{d} o resultado para o campo tensão não é tão preciso. Geralmente, melhores resultados são obtidos quando as tensões são calculadas nos *pontos de Gauss*, também chamados de *pontos de Barlow* (ZIENKIEWICZ; TAYLOR, 2000). Nestes pontos a ordem de convergência é uma ordem maior que nos demais e por isso também são conhecidos como *superconvergentes*.

Índice	(ξ, η)	(s, t)
1	$(-1, -1)$	$(-\sqrt{3}, -\sqrt{3})$
2	$(1, -1)$	$(\sqrt{3}, -\sqrt{3})$
3	$(1, 1)$	$(\sqrt{3}, \sqrt{3})$
4	$(-1, 1)$	$(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$
I	$(-\frac{\sqrt{3}}{3}, -\frac{\sqrt{3}}{3})$	$(-1, -1)$
II	$(\frac{\sqrt{3}}{3}, -\frac{\sqrt{3}}{3})$	$(1, -1)$
III	$(\frac{\sqrt{3}}{3}, \frac{\sqrt{3}}{3})$	$(1, 1)$
IV	$(-\frac{\sqrt{3}}{3}, \frac{\sqrt{3}}{3})$	$(-1, 1)$

Tabela 2.2: Tabela de coordenadas dos pontos de Gauss nos dois sistemas de coordenadas

Uma solução para se encontrar o valor das tensões nos pontos nodais é chamada de extrapolação direta local. Em um primeiro momento as tensões nos pontos de Gauss, indicados na figura (2.157), são determinadas pela equação (2.157). O sistema de coordenadas utilizado, similar ao isoparamétrico (ξ, η) , é então transformado em um outro (s, t) . As coordenadas dos pontos de Gauss e dos nós nos dois sistemas de coordenadas é dado pela tabela (2.2). A transformação é dada pela equação,

$$\begin{aligned} s &= \sqrt{3}\xi \\ t &= \sqrt{3}\eta \end{aligned} \quad (2.158)$$

e as funções interpoladoras por,

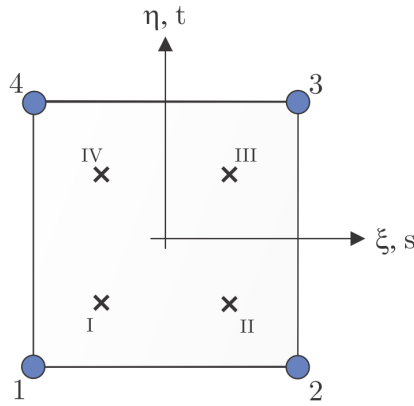


Figura 2.19: Elemento com coordenadas isoparamétricas e de extrapolação nodal. I, II, III e IV indicam os pontos de Gauss

$$\begin{aligned}
 N_1(s, t) &= \frac{1}{4}[1 - s][1 - t] \\
 N_2(s, t) &= \frac{1}{4}[1 + s][1 - t] \\
 N_3(s, t) &= \frac{1}{4}[1 + s][1 + t] \\
 N_4(s, t) &= \frac{1}{4}[1 - s][1 + t]
 \end{aligned} \tag{2.159}$$

ou, ao se substituir as equações (2.158) em (2.159) se tem,

$$\begin{aligned}
 N_1(\xi, \eta) &= \frac{1}{4} \begin{bmatrix} 1 - \xi\sqrt{3} \\ 1 - \eta\sqrt{3} \end{bmatrix} \\
 N_2(\xi, \eta) &= \frac{1}{4} \begin{bmatrix} 1 + \xi\sqrt{3} \\ 1 - \eta\sqrt{3} \end{bmatrix} \\
 N_3(\xi, \eta) &= \frac{1}{4} \begin{bmatrix} 1 + \xi\sqrt{3} \\ 1 + \eta\sqrt{3} \end{bmatrix} \\
 N_4(\xi, \eta) &= \frac{1}{4} \begin{bmatrix} 1 - \xi\sqrt{3} \\ 1 + \eta\sqrt{3} \end{bmatrix}
 \end{aligned} \tag{2.160}$$

Assim, as tensões nos nós podem ser determinadas por,

$$\begin{bmatrix} \sigma_1 \\ \sigma_2 \\ \sigma_3 \\ \sigma_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} N_1(-1, -1) & N_2(-1, -1) & N_3(-1, -1) & N_4(-1, -1) \\ N_1(1, -1) & N_2(1, -1) & N_3(1, -1) & N_4(1, -1) \\ N_1(1, 1) & N_2(1, 1) & N_3(1, 1) & N_4(1, 1) \\ N_1(-1, 1) & N_2(-1, 1) & N_3(-1, 1) & N_4(-1, 1) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma_I \\ \sigma_{II} \\ \sigma_{III} \\ \sigma_{IV} \end{bmatrix} \tag{2.161}$$

O procedimento anterior extrapola os valores das tensões dos pontos de Gauss para os nós. As tensões encontradas estão associadas a um único elemento que contém aqueles pontos de Gauss e o valor da tensão extrapolado de um nó geralmente é diferente caso o cálculo seja empregado em um elemento adjacente. Por isso, o valor final da tensão de um nó i associado aos n_{el} diferentes elementos que o contenham são dado pela média dos valores encontrados em cada elemento (ONATE, 2009),

$$\sigma_i^{media} = \frac{1}{n_{el}} \sum_1^{n_{el}} \sigma_i \quad (2.162)$$

2.2.13 Estimativa de erro

A estimativa de erro é um parâmetro que indica a necessidade de revisão de uma malha de elementos finitos, o que torna os resultados mais acurados. Ciclos de análise e revisão podem ser empregados até que um teste de convergência seja atingido. Um método simples de estimar o erro é conhecido como de método Zienkiewicz-Zhu (COOK, 1995; ZIENKIEWICZ; ZHU, 1987) que se baseia na diferença entre a energia de deformação calculada a partir dos campos de tensões contínuos (σ^c) e descontínuos (σ^d). Conforme a malha se torna mais refinada esta diferença tende a se reduzir. É importante salientar que este método não mensura o erro propriamente dito de um elemento ou da estrutura inteira, mas sim é usado como estimativa que indica a necessidade de revisão da malha (COOK, 1995).

Para um elemento qualquer el , o vetor de tensões descontínuas é interpolado por funções lineares $N_i(x, y)$,

$$\bar{\sigma}_{el}^d = \begin{bmatrix} (\sigma_x)_1^d N_1(x, y) + (\sigma_x)_2^d N_2(x, y) + (\sigma_x)_3^d N_3(x, y) + (\sigma_x)_4^d N_4(x, y) \\ (\sigma_y)_1^d N_1(x, y) + (\sigma_y)_2^d N_2(x, y) + (\sigma_y)_3^d N_3(x, y) + (\sigma_y)_4^d N_4(x, y) \\ (\sigma_{xy})_1^d N_1(x, y) + (\sigma_{xy})_2^d N_2(x, y) + (\sigma_{xy})_3^d N_3(x, y) + (\sigma_{xy})_4^d N_4(x, y) \end{bmatrix} \quad (2.163)$$

onde, por exemplo, $(\sigma_x)_1^d$ é o valor da tensão em x , descontínua, no nó 1 do elemento el . A mesma ideia segue para as tensões contínuas,

$$\bar{\sigma}_{el}^c = \begin{bmatrix} (\sigma_x)_1^c N_1(x, y) + (\sigma_x)_2^c N_2(x, y) + (\sigma_x)_3^c N_3(x, y) + (\sigma_x)_4^c N_4(x, y) \\ (\sigma_y)_1^c N_1(x, y) + (\sigma_y)_2^c N_2(x, y) + (\sigma_y)_3^c N_3(x, y) + (\sigma_y)_4^c N_4(x, y) \\ (\sigma_{xy})_1^c N_1(x, y) + (\sigma_{xy})_2^c N_2(x, y) + (\sigma_{xy})_3^c N_3(x, y) + (\sigma_{xy})_4^c N_4(x, y) \end{bmatrix} \quad (2.164)$$

O erro entre os vetores de tensão contínua e descontínua de um nó i pertencente a um elemento el qualquer é definido como,

$$\overline{\sigma}_i^E = \begin{bmatrix} (\sigma_x)_i^c - (\sigma_x)_i^d \\ (\sigma_y)_i^c - (\sigma_y)_i^d \\ (\sigma_{xy})_i^c - (\sigma_{xy})_i^d \end{bmatrix} \quad (2.165)$$

que também é interpolado,

$$\overline{\sigma}_{el}^E = \begin{bmatrix} (\sigma_x)_1^E N_1(x,y) + (\sigma_x)_2^E N_2(x,y) + (\sigma_x)_3^E N_3(x,y) + (\sigma_x)_4^E N_4(x,y) \\ (\sigma_y)_1^E N_1(x,y) + (\sigma_y)_2^E N_2(x,y) + (\sigma_y)_3^E N_3(x,y) + (\sigma_y)_4^E N_4(x,y) \\ (\sigma_{xy})_1^E N_1(x,y) + (\sigma_{xy})_2^E N_2(x,y) + (\sigma_{xy})_3^E N_3(x,y) + (\sigma_{xy})_4^E N_4(x,y) \end{bmatrix} \quad (2.166)$$

De posse destes vetores, a energia de deformação associada a cada tipo de tensão é calculada pela integração no volume V de cada elemento,

$$\begin{aligned} U_{el}^d &= \frac{1}{2} \int_V (\overline{\sigma}_{el}^d)^T [D]^{-1} \overline{\sigma}_{el}^d dV \\ U_{el}^c &= \frac{1}{2} \int_V (\overline{\sigma}_{el}^c)^T [D]^{-1} \overline{\sigma}_{el}^c dV \\ U_{el}^E &= \frac{1}{2} \int_V (\overline{\sigma}_{el}^E)^T [D]^{-1} \overline{\sigma}_{el}^E dV \end{aligned} \quad (2.167)$$

onde $[D]$ é o inverso da relação constitutiva. A energia de deformação para a toda a estrutura é definida como a soma da energia de deformação dos $n.el$ elementos,

$$\begin{aligned} U^d &= \sum_j^{n.el} U_j^d \\ U^c &= \sum_j^{n.el} U_j^c \\ U^E &= \sum_j^{n.el} U_j^E \end{aligned} \quad (2.168)$$

O parâmetro global η é a energia do erro relativo,

$$\eta = \left(\frac{U^E}{U^d + U^E} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.169)$$

onde $0 \leq \eta \leq 1$, sendo valores próximos de zero mais acurados.

O valor η é o indicativo final do error relativo. Um teste de convergência simples é definir um valor de energia do erro relativo η_E tal que, caso $\eta_E \geq \eta$, então a malha pode ser considerada suficientemente refinada.

2.2.14 O método de Runge-Kutta

Em 1895, Carl David Tolmé Runge, alemão nascido em Bremen, publicou pela primeira vez na *Mathematische Annalen* a técnica que viria a ser conhecido como o *método de Runge-Kutta*. Após os resultados conseguidos por Runge, Wilhelm Martin Kutta resolveu publicar as suas notas, complementando o método, que permitiu maior liberdade na satisfação dos condicionamentos da ordem requirida no método (BUTCHER; WANNER, 1996). A formulação é uma maneira de se resolver equações diferenciais ordinárias com uma aproximação numérica.

O método hoje já é considerado como clássico, possível de ser encontrado em diversos livros-texto.

Dada uma equação diferencial definida no domínio x e o valor inicial $y = y_0$

$$\frac{dy}{dt} = f(x, y) \quad (2.170)$$

a solução da equação y pode ser discretizada e encontrada a partir de incrementos de tempo, por exemplo

$$y_1 = y_0 + \phi(x_0, y_0, h)h \quad (2.171)$$

ou de forma genérica

$$y_{i+1} = y_i + \phi(x_i, y_i, h)h \quad (2.172)$$

tal que $\phi(x_i, y_i, h)$ é chamada função de incremento e o valor do incremento. A função incremento é escrita como

$$\phi = a_1 k_1 + a_2 k_2 + \cdots + a_n k_n \quad (2.173)$$

onde os a_m são constantes e os k_m são dados por

$$\begin{aligned}
 k_1 &= f(x_i, y_i) \\
 k_2 &= f(x_i + p_1 h, y_i + q_{11} k_1 h) \\
 k_3 &= f(x_i + p_2 h, y_i + q_{21} k_1 h + q_{22} k_2 h) \\
 &\vdots \\
 k_n &= f(x_i + p_{n-1} h, q_{n-1,1} k_1 h + q_{n-1,2} k_2 h + \cdots + q_{n-1,n-1} k_{n-1} h)
 \end{aligned} \tag{2.174}$$

sendo p_m e q_{ml} constantes.

Diversos tipos de métodos Runge-Kutta podem ser elaborados empregando-se diferentes números de funções incremento especificadas por n , além dos valores assumidos por a_m , p_m e q_{ml} . A forma mais popular é o de quarta ordem ($n = 4$) que também possui um grande número de versões. O método Runge-Kutta de quarta ordem clássico é escrito como,

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)h \tag{2.175}$$

onde

$$\begin{aligned}
 k_1 &= f(x_i, y_i) \\
 k_2 &= f(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_1 h) \\
 k_3 &= f(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_2 h) \\
 k_4 &= f(x_i + h, y_i + k_3 h)
 \end{aligned} \tag{2.176}$$

A formulação anterior também pode ser estendida para sistemas de equações diferenciais, dado os valores iniciais y_i e o sistema de equações diferenciais genérico,

$$\begin{aligned}
 \frac{dy_1}{dx} &= f_1(x, y_1, y_2, \dots, y_n) \\
 \frac{dy_2}{dx} &= f_2(x, y_1, y_2, \dots, y_n) \\
 &\vdots \\
 \frac{dy_n}{dx} &= f_n(x, y_1, y_2, \dots, y_n)
 \end{aligned} \tag{2.177}$$

Neste caso, os valores de k_j devem ser encontrados independentemente para cada equação e então, cada valor $y_{n,i+1}$ é encontrado (CHAPRA; CANALE, 2010). Assim, para $y_{m,i+1}$,

$$\begin{aligned}
 y_{1,i+1} &= y_{1,i} + \frac{1}{6}(k_{1,1} + 2k_{1,2} + 2k_{1,3} + k_{1,4})h \\
 y_{2,i+1} &= y_{2,i} + \frac{1}{6}(k_{2,1} + 2k_{2,2} + 2k_{2,3} + k_{2,4})h \\
 &\vdots \\
 y_{n,i+1} &= y_{n,i} + \frac{1}{6}(k_{n,1} + 2k_{n,2} + 2k_{n,3} + k_{n,4})h
 \end{aligned}
 \tag{2.178}$$

sendo, por exemplo, $k_{n,1}$ o valor de k_1 da equação n .

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O modelo do remodelamento foi testado em uma geometria da região proximal do fêmur obtida livremente no repositório BEL (*Biomechanics European Laboratory*) sob o título de *Standardized Femur solid model* (VICECONTI et al., 1996). A adaptação para a análise bi-dimensional foi realizada selecionando uma fatia paralela ao plano frontal na parte mais central, com espessura de 2 milímetros, utilizando o software Solidworks 2012. As dimensões podem ser vistas na figura (3.1). A nova geometria foi salva no formato parasolid (*.x_t).

A malha de Elementos Finitos foi gerada pelo software Ansys APDL 13.0. Inicialmente a geometria em formato parasolid foi importada e o tipo de elemento definido como quadrilateral quadráticos de oito nós (PLANE 183). A malha final (após o teste de convergência, tratado adiante) foi gerada pela ferramenta *Meshtool*, com a opção *Smart Size* de refinamento igual a 1. Como a geometria continua sendo um sólido, a opção *Mesh: Areas* foi selecionada para criar a malha somente em uma face, e assim, se ter uma geometria bidimensional.

O comportamento assumido do material é linear e isotrópico em estado plano de tensões. As condições de contorno utilizadas são similares as descritas por Huiskes (1987), com a margem inferior possuindo restrições de deslocamento no sentido vertical enquanto um nó no canto esquerdo dessa margem está engastado a fim de se obter uma solução única. Duas cargas são aplicadas, uma força de tração na cabeça do fêmur e outra de compressão em uma porção mais medial. Os valores das condições de contorno podem ser encontradas na tabela (3.1).

Antes de se estudar o remodelamento foi realizada uma análise de convergência da

Parâmetro	Valor
F_h	2317 N
φ_h	24°
F_a	702 N
φ_a	28°

Tabela 3.1: Condições de contorno do problema

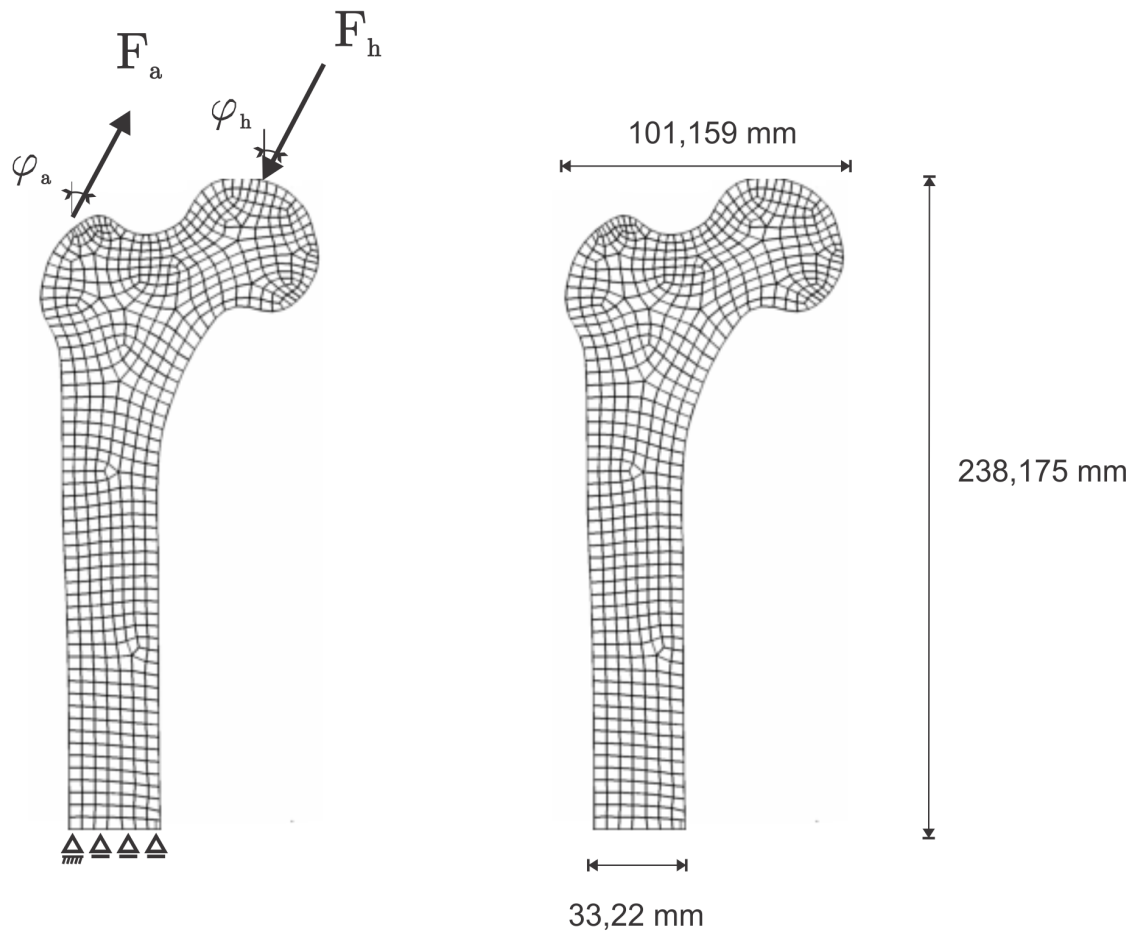


Figura 3.1: Malha e condições de contorno em uma geometria de osso femural proximal

malha pelo método de estimativa de erro discorrido na seção (2.2.13). O Módulo de Elasticidade e o Coeficiente de Poisson utilizados foram $E = 3790 \text{ MPa}$ e $\nu = 0.3$, que corresponde a $\rho = 1.0 \text{ g/cm}^3$, juntamente com as condições de contorno anteriores. O requisito de parada imposto foi $\eta = 5\%$. A malha final pode ser vista na figura (3.1) e o estudo de convergência nas figuras (4.2) e (4.1).

O algoritmo construído para o estudo do remodelamento incorpora o modelo proposto por Lemaire (2004) em adição a equação que controla o volume relativo de tecido sugerido por Pivonka (2008) e as equações que determinam a influência biomecânica descrita por Scheiner (2012), que foram discorridas na seção de revisão da literatura. As equações estão dispostas resumidamente abaixo. O modelo foi implementado em Matlab versão 7.10.

$$\begin{aligned}
\frac{dR}{dt} &= D_R \cdot \pi_C + P_R \cdot R \cdot \Pi_w - \frac{D_B}{\pi_C} \cdot R \\
\frac{dB}{dt} &= \frac{D_B}{\pi_C} \cdot R - k_B \cdot B \\
\frac{dC}{dt} &= D_C \cdot \pi_L - D_A \cdot \pi_C \cdot C \\
\frac{dBV}{dt} &= k_{form} \cdot \tilde{B} - k_{res} \cdot \tilde{C}
\end{aligned} \tag{3.1}$$

onde $\tilde{B} = (B(t) - B(t_0))$ e $\tilde{C} = (C(t) - C(t_0))$. Além disso,

$$\Pi_w = \Pi_{w_{equil.}} \left[1 + \lambda \left(\frac{w}{w_{equil.}} - 1 \right) \right] \tag{3.2}$$

Em relação ao PTH,

$$\pi_P = \frac{\frac{I_P}{k_P} + \frac{S_P}{k_P}}{\frac{I_P}{k_P} + \frac{k_6}{k_5}} \tag{3.3}$$

Em relação ao $TGF - \beta$,

$$\pi_C = \frac{C + f_0 \cdot C^S}{C + C^S} \tag{3.4}$$

E ao RANKL,

$$\pi_L = \left(\frac{k_3}{k_4} \right) \cdot \frac{K_L^P \pi_P B}{1 + \frac{k_3}{k_4} + \frac{k_1}{k_2 k_O} \left(\frac{K_O^P}{\pi_P + I_O} \right)} \left(1 + \frac{I_L + P_{RANKL_w}}{r_L} \right) \tag{3.5}$$

$$P_{RANKL_w} = \kappa \left(1 - \frac{w}{w_{equil.}} \right) \tag{3.6}$$

Os parâmetros do modelo, na sua grande maioria obtidas no trabalho desenvolvido por Lemaire (??) podem ser vistos na tabela (3.2).

Símbolo	Unidade	Valor	Descrição
R_0	pM	0.0007734	População inicial de osteoblastos responsivos
B_0	pM	0.0007282	População inicial de osteoblastos ativos

C_0	pM	0.0009127	População inicial de osteoclastos ativos
BV_0	%	50%	Percentual inicial de volume de tecido ósseo
C^S	pM	0.5	Valor de C para se obter metade do fluxo de diferenciação
D_A	dia^{-}	2.66076802886106	Taxa de apoptose de osteoclastos causado por $TGF - \beta$
d_B	dia^{-}	0.7	Taxa de diferenciação de osteoblastos responsivos
D_C	pM dia^{-}	2.1e-3	Taxa de diferenciação de precursores de osteoclastos
D_R	pM dia^{-}	0.00707443400412359	Taxa de diferenciação de osteoblastos progenitores
f_0	adimen.	0.05	Proporção fixa
I_L	pM dia^{-}	0	Taxa de administração de RANKL externo
I_O	pM dia^{-}	0	Taxa de administração de OPG externo
I_P	pM dia^{-}	0	Taxa de administração de PTH
K	pM	10.0	Concentração fixa de RANK
k_1	pM $^{-}$ dia^{-}	1.0e-2	Taxa de ligação OPG-RANKL
k_2	dia^{-}	10.0	Taxa de desassociação de OPG-RANKL
k_3	pM $^{-}$ dia^{-}	5.8e-4	Taxa de ligação de RANK-RANKL
k_4	dia^{-}	1.7e-2	Taxa de desassociação de RANK-RANKL
k_5	pM $^{-}$ dia^{-}	0.02	Taxa de ligação de PTH com seu receptor
k_6	dia^{-}	3.0	Taxa de desassociação de PTH e seu receptor
k_B	dia^{-}	0.718468932908678	Taxa de eliminação de osteoblastos ativos

K_L^P	pM cel ⁻	3.0e6	Quantidade máxima de RANKL aderidas na superfície de cada célula
k_O	dia ⁻	0.35	Taxa de eliminação de OPG
K_O^P	pM dia ⁻ cel ⁻	2.0e5	Taxa de produção mínima de OPG por célula
k_P	dia ⁻	86.0	Taxa de eliminação de PTH
r_L	pM dia ⁻	1.0e3	Taxa de produção e eliminação de RANKL
S_P	pM dia ⁻	250.0	Taxa de síntese de PTH sistêmico
k_{res}	% cel ⁻	2.e1	Taxa relativa de reabsorção óssea por osteoclasto
k_{form}	% cel ⁻	3.409462040277121e1	Taxa de deposição ósseo por osteoblasto
P_R	pM dia ⁻	0.169487054478934	Taxa de proliferação de osteoblastos responsivos
λ	adimens.	1.2	Parâmetro para ajuste da taxa de prolifereção de R
$\Pi_{w_{equil.}}$	adimens.	1.2	Valor de equilíbrio da função mecanoreguladora
κ	pM dia ⁻	5e2	Parâmetro para ajuste da produção de $RANKL$ pelo estímulo mecânico
w_{inf}	Pa	20	Limite inferior da energia de deformação para remodelamento da proposta 1
w_{sup}	Pa	40	Limite superior da energia de deformação para remodelamento da proposta 1
σ_{inf}^h	Pa	-1e5	Limite inferior da tensão hidrostática para remodelamento da proposta 2
σ_{sup}^h	Pa	1e5	Limite superior da tensão hidrostática para remodelamento da proposta 2

w_{inf}^d	Pa	15	Limite inferior da energia de deformação desviadora para remodelamento da proposta 3
w_{sup}^d	Pa	37	Limite superior da energia de deformação para remodelamento da proposta 3

Tabela 3.2: Parâmetros do modelo de Lemaire (2004) adaptado, com Pivonka (2008) e Scheiner (2012).

É importante salientar que nem todos os parâmetros são obtidos diretamente do trabalho de Lemaire. Alguns, como D_A , D_R , k_B , k_{form} e P_R tiveram que ser modificados para atender a condição de equilíbrio das equações diferenciais. Caso contrário, as populações celulares não poderiam se manter em um tamanho estável em condições de equilíbrio.

O algoritmo da simulação das populações celulares foi dividido em três partes ou arquivos. O primeiro, chamado de *Remold.m*, define os pontos inferiores e superiores para início do remodelamento, definidos na tabela (3.2), e também contém um laço que passa pelos nós e integra o modelo de Lemaire adaptado pelo método de Runge-Kutta de quarta ordem. Assim, cada iteração chama o segundo arquivo, *RungeKutta.m*, que recebe o tamanho das populações celulares no nó em que o laço está posicionado. A integração em um dia é dado em quatro etapas com passo de 0,25 dia, para 2500 dias. O terceiro arquivo, chamado de *Lemaire.m*, contém o sistema de equações diferenciais definidas acima, e ao receber um vetor y com o tamanho das populações, o volume ósseo e a parâmetro de remodelamento (por exemplo, energia de deformação), irá retornar a variação das populações pelo sistema (3.1).

Assim, a integração por Runge-Kutta de quarta ordem é dada por,

$$\begin{aligned}
 R_{i+1} &= R_i + \frac{1}{6}(k_{R,1} + 2k_{R,2} + 2k_{R,3} + k_{R,4})h \\
 B_{i+1} &= B_i + \frac{1}{6}(k_{B,1} + 2k_{B,2} + 2k_{B,3} + k_{B,4})h \\
 C_{i+1} &= C_i + \frac{1}{6}(k_{C,1} + 2k_{C,2} + 2k_{C,3} + k_{C,4})h \\
 BV_{i+1} &= BV_i + \frac{1}{6}(k_{BV,1} + 2k_{BV,2} + 2k_{BV,3} + k_{BV,4})h
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

onde as constantes k são definidas como

$$\begin{aligned}
k_{var,1} &= \frac{d \text{var}}{dt}(t_i, y_i) \\
k_{var,2} &= \frac{d \text{var}}{dt}\left(t_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_{var,1}h\right) \\
k_{var,3} &= \frac{d \text{var}}{dt}\left(t_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_{var,2}h\right) \\
k_{var,4} &= \frac{d \text{var}}{dt}(t_i + h, y_i + k_{var,3}h)
\end{aligned} \tag{3.8}$$

sendo $h = 0.25$ e var as variáveis (R, B, C ou BV) e $\frac{d \text{var}}{dt}$ o valor dado pela equação da respectiva variável do sistema (3.1).

A cada iteração, que corresponde a um dia, o volume ósseo é alterado. Por consequência, o volume ósseo modifica o valor do Módulo de Elasticidade e essa alteração será equivalente ao remodelamento diário. A equação (3.9) descreve a relação entre a densidade óssea e o módulo de elasticidade segundo Carter & Hayes (1977). Como o modelo de Lemaire adaptado fornece o valor do volume ósseo, a relação entre a densidade e o volume ósseo será linear, ou seja, quando $BV = 0\%$, $\rho = 0.0 \text{ g/cm}^3$ e $BV = 100\%$ $\rho = 2.0 \text{ g/cm}^3$ (HAZELWOOD et al., 2001).

Essas etapas citadas, desde a variação do volume ósseo até o valor final do Módulo de Elasticidade pela equação (3.9) é o processo do remodelamento propriamente dito, que transfere informações do material, o tecido ósseo, do modelo de Lemaire para o modelo de Elementos Finitos. O fluxograma da figura (3.2) ilustra as etapas do algoritmo.

$$E(\rho) = 3790\rho^3(\text{MPa}) \tag{3.9}$$

Para evitar problemas com os possíveis valores do módulo de elasticidade, que pode se deteriorar devido ao remodelamento excessivo e assim ser definido com valor nulo, menor que zero ou positivo mas muito acima do valor real, foram estabelecidos limites superiores e inferiores conforme sugerido por Hazelwood (2001), tal que $\rho_{inferior} = 0.2 \text{ g/cm}^3$ e $\rho_{superior} = 2.0 \text{ g/cm}^3$. Caso a densidade ultrapasse esses valores, o remodelamento não ocorrerá (HAZELWOOD et al., 2001).

Os carregamentos resultantes do uso funcional do fêmur geram deformações no tecido ósseo, pressão na cavidade intramedular, forças cisalhantes nos canalículos e até fluxo de fluídos por esses canais. Todos esses fenômenos são possíveis candidatos para estímulo do remodelamento (RUBIN, 2006).

No estudo de caso foram analisadas três hipóteses de estímulos mecanobiológicos que

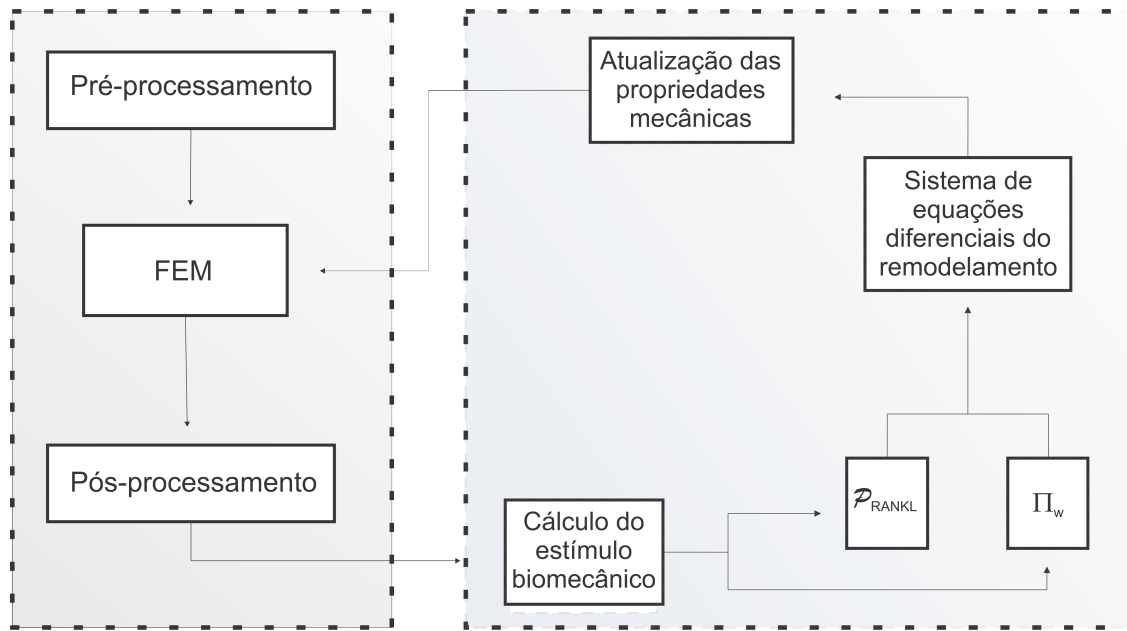


Figura 3.2: Fluxograma do modelo do remodelamento ósseo

podem fazer parte do remodelamento. A capacidade das hipótese de remodelar a geometria será avaliada de forma qualitativa, tendo como referência a figura (3.3).

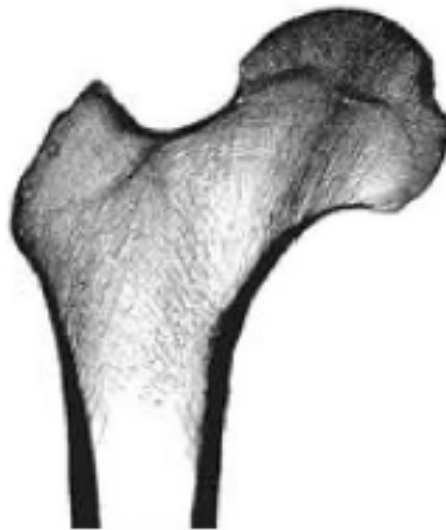


Figura 3.3: Radiografia do fêmur proximal (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002)

3.1 Proposta 1: Energia de deformação

A utilização da energia de deformação tem sido escolhida por grande parte dos modelos criados até então, como por Huiskes(1987), Jacobs (1994), McNamara (2007) e Scheiner

(2012), como estímulo biomecânico na função de variação do volume ósseo. A decisão de qual comportamento o modelo irá tomar é baseado no gráfico como apresentado na figura (3.4), representa a taxa de remodelamento pela superposição das funções P_{RANKL} e Π_w , como discutido na seção de revisão bibliográfica. A principal diferença para o modelo de Scheiner (2012) é que se tem, nesse caso, dois limites para o remodelamento, um superior (w_{inf}) e outro inferior (w_{sup}). Os valores podem ser encontrados na tabela (3.2).

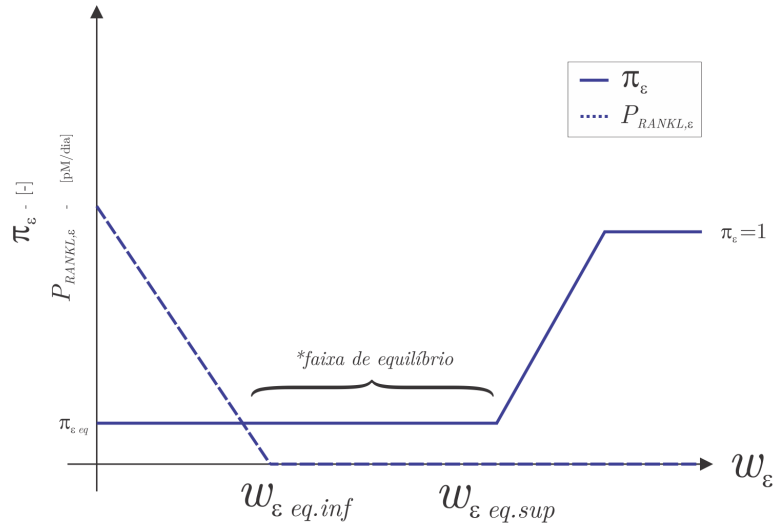


Figura 3.4: Composição das funções do remodelamento elaborados por Scheiner (2012) com dois limites de energia de deformação.

3.2 Proposta 2: Determinação pela tensão hidrostática

Uma outra forma de traduzir o estímulo mecânico em um sinal biológico é considerar os tensores de pressão hidrostática. Diversos trabalhos tem sugerido que a pressão hidrostática, tanto de origem estática ou dinâmica, podem contribuir para o início do remodelamento, por exemplo, estimulando a diferenciação de células mesenquimais em células da linhagem osteoblástica (LIU et al., 2009). Como definido anteriormente, a pressão hidrostática é a média das tensões principais e também pode variar entre mais ou menos zero. Duas leis de remodelamento serão consideradas, uma para tração e outra para compressão, como representado na figura (3.5). De fato, o remodelamento se dá de forma similar a proposta 1 como mostrado na figura (3.4), onde abaixo do limite inferior (σ_{inf}^h) se terá reabsorção e acima do superior (σ_{sup}^h) se terá formação, com valores indicados na tabela (3.2).

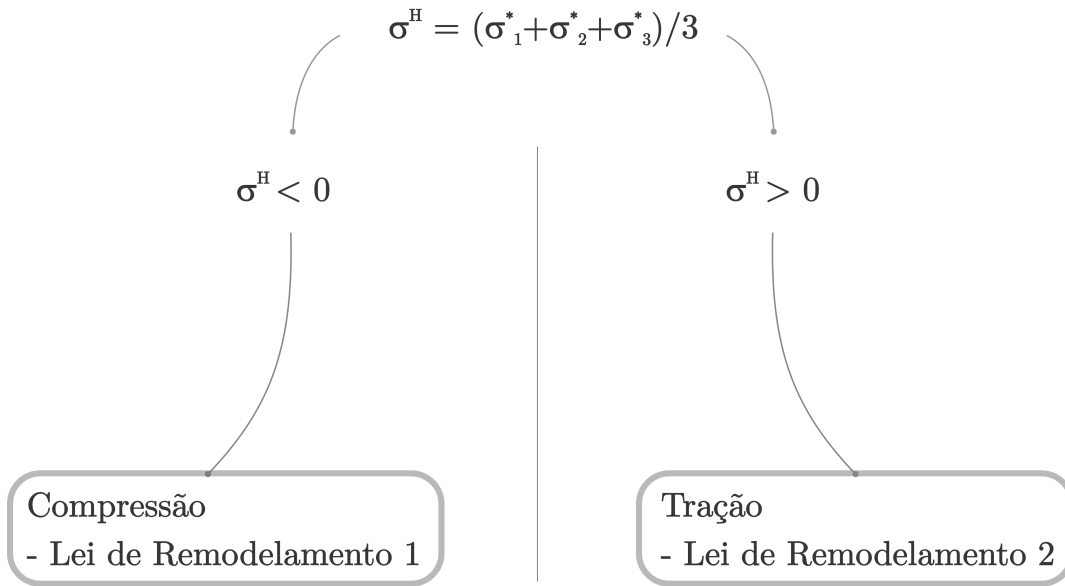


Figura 3.5: Fluxograma para decisão de estado de tensão, proposta 2.

3.3 Proposta 3: Decomposição da energia de deformação na sua parcela desviadora

Os modelos clássicos do remodelamento ósseo empregam a energia de deformação como estímulo biomecânico de mecanotransdução. A energia de deformação pode ser decomposta em duas parcelas, a desviadora e volumétrica. Na equação (2.108) o tensor de tensões e o de deformações são usados no cálculo. Decompondo ambos nas suas partes desviadora e volumétrica.

$$w^S = \frac{1}{2} \epsilon_{ij}^S \sigma_{ij}^S \quad (3.10)$$

onde ϵ_{ij}^S é o tensor de deformações desviadoras σ_{ij}^S é o tensor de tensões desviadoras

No remodelamento, as duas parcelas podem ser usadas para leis diferentes, ou somente pode ser definida tendo como argumento uma das energias de deformação. Um exemplo é substituir a energia de deformação completo, como usado na literatura, pela parcela desviadora. Os limites inferior (w_{inf}^d) e superior (w_{sup}^d) se encontram na tabela (3.2). Assim, a proposta 3 segue a mesma ideia da proposta 1, alterando somente de energia de deformação completa para a sua parcela desviadora.

4 RESULTADOS

4.1 Malha de elementos finitos

O estudo de convergência apresentou os seguintes resultados,

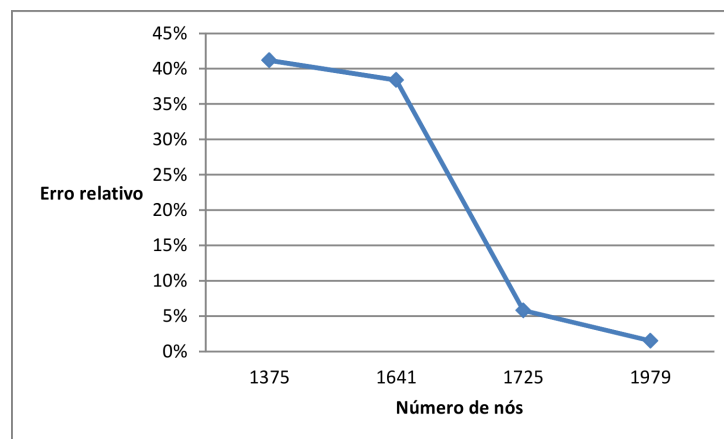


Figura 4.1: Estudo de convergência da malha. Erro relativo em relação a número de nós

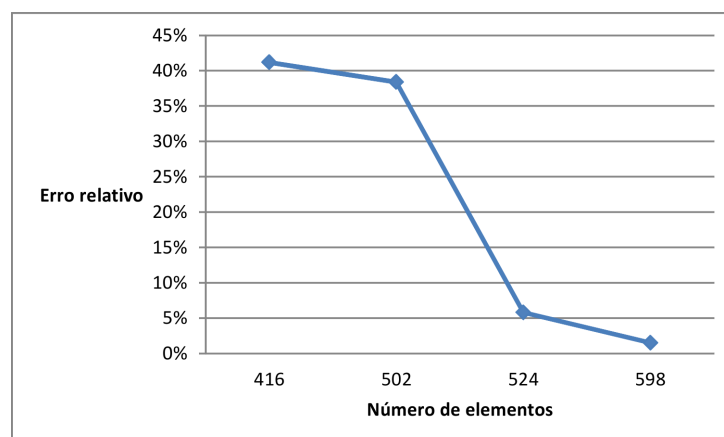


Figura 4.2: Estudo de convergência da malha. Erro relativo em relação a número de elementos

A convergência indicou resultados satisfatórios, já que o erro devido a malha foi inferior aos 5% do erro de energia relativa requerida.

4.2 Modelo do comportamento celular

O comportamento celular do modelo de Lemaire adaptado pode ser aferido nas figuras (4.3), (4.4), (4.5) e (4.6) para diversas situações. Em todos os casos o modelo gerou os resultados esperados, estando de acordo com os dados experimentais.

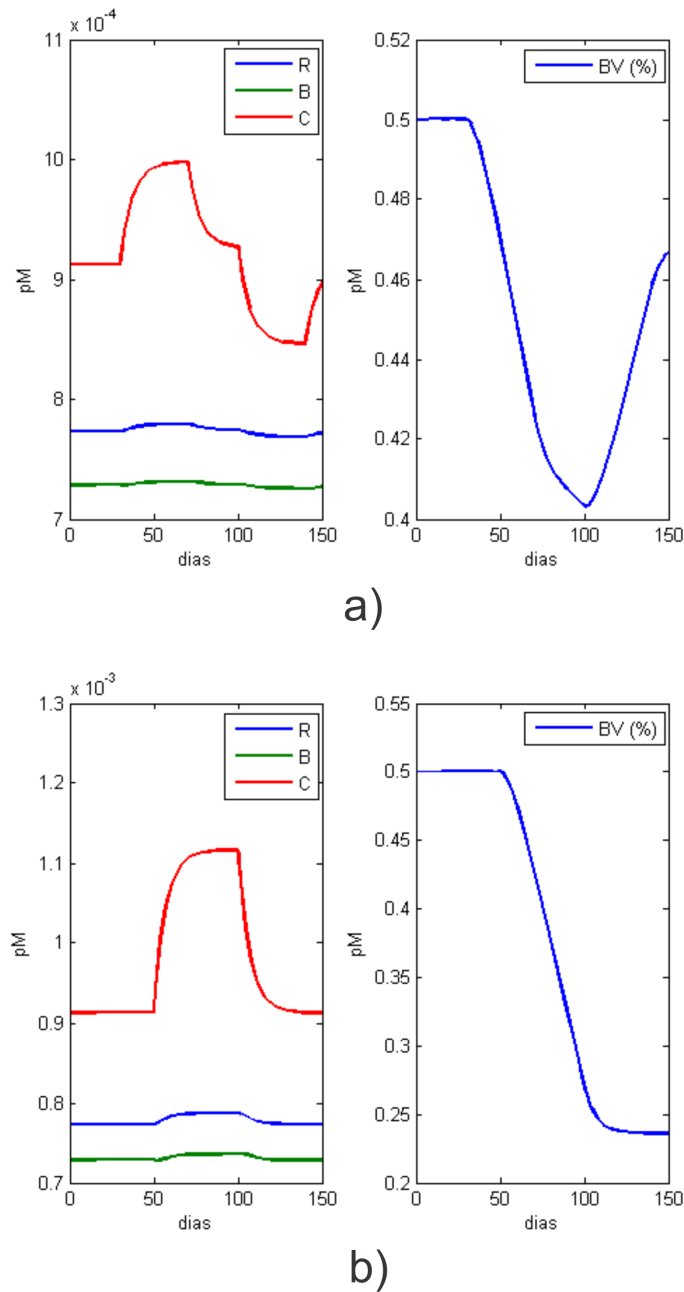
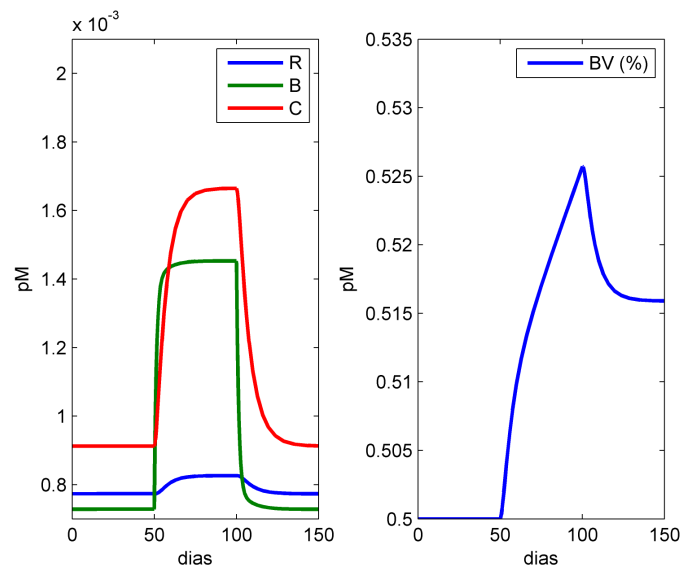
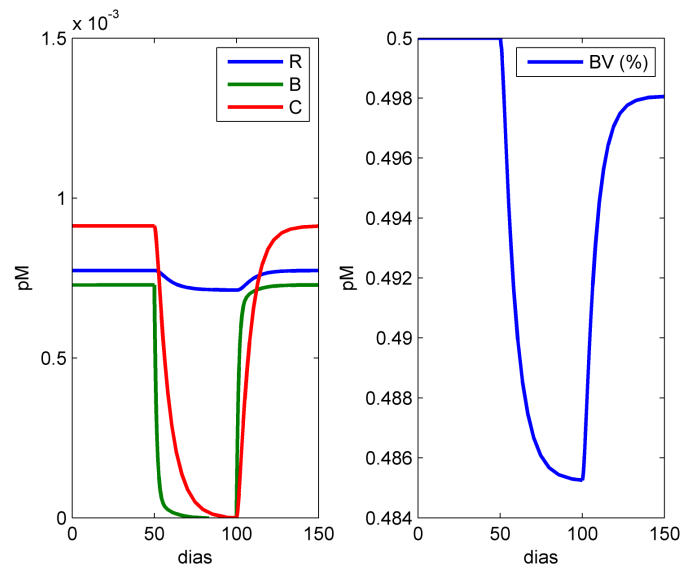


Figura 4.3: a) Adição de 100 pM dia^{-} de RANKL entre os dias 30 e 100 e 300 pM dia^{-} de OPG entre os dias 70 e 140. b) Adição de 30 pM dia^{-} de PTH entre os dias 50 e 100.

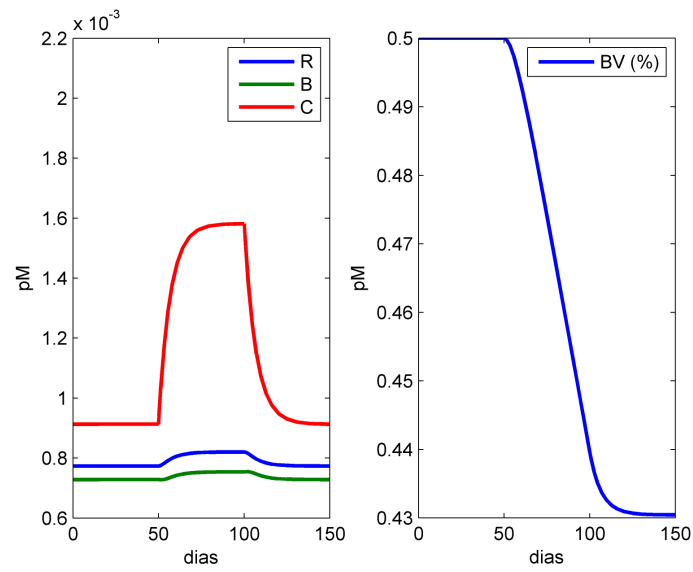


a)

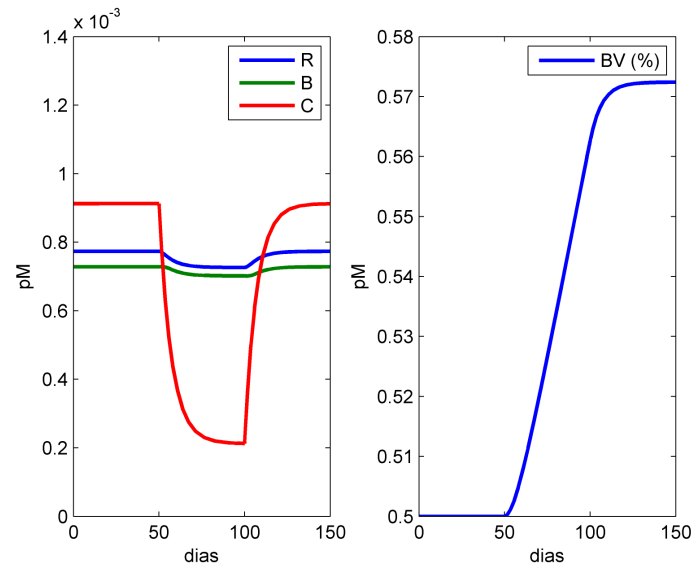


b)

Figura 4.4: Casos da estudo do remodelamento pelo modelo de Lemaire adaptado. R - Osteoblastos Responsivos, B - Osteoblastos ativos, C - Osteoclastos. a) Adição de $0.0005 \text{ pM } dia^-$ esquerda e b) retirada de $0.0005 \text{ pM } dia^-$ de Osteoblastos Ativos. Manipulações aplicadas entre os dias 50 e 100

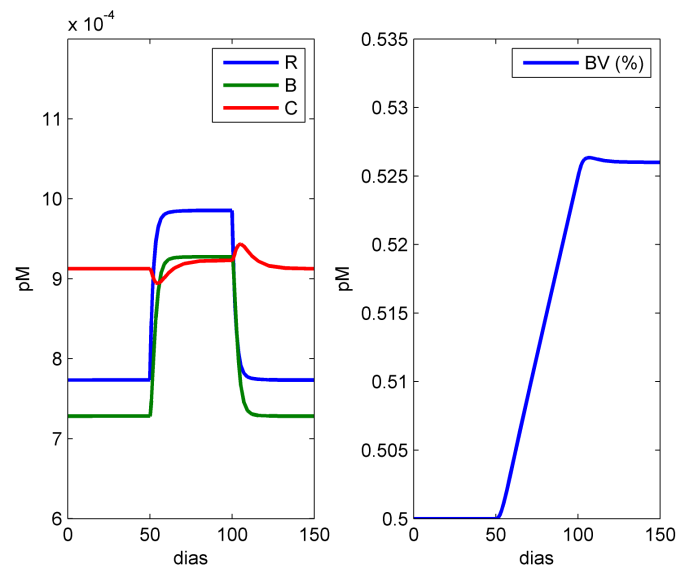


a)

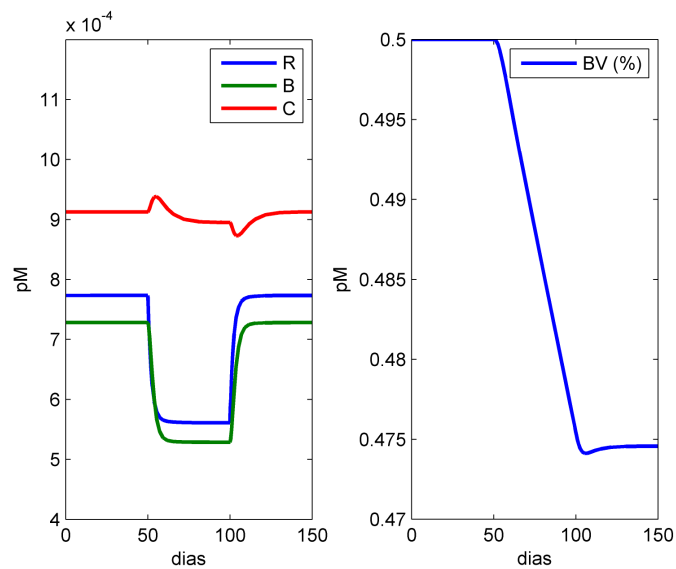


b)

Figura 4.5: Casos da estudo do remodelamento pelo modelo de Lemaire adaptado. R - Osteoblastos Responsivos, B - Osteoblastos ativos, C - Osteoclastos. a) Adição de $0.0001 \text{ pM } dia^-$ esquerda e b) retirada de $0.0001 \text{ pM } dia^-$ de Osteoclastos. Manipulações aplicadas entre os dias 50 e 100.



a)



b)

Figura 4.6: Casos da estudo do remodelamento pelo modelo de Lemaire adaptado. R - Osteoblastos Responsivos, B - Osteoblastos ativos, C - Osteoclastos. a) Adição de $0.0001 \text{ pM } dia^-$ esquerda e b) retirada de $0.0001 \text{ pM } dia^-$ de Osteoblastos Responsivos. Manipulações aplicadas entre os dias 50 e 100.

4.3 Propostas do remodelamento

Os resultados estão separados por propostas dos sinais do remodelamento, apresentando em cada caso a distribuição da densidade aparente, o campo de tensões principais máximas, mínimas e cisalhamento. A quarta imagem para cada proposta é a da sensibilidade biomecânica, que pode ser energia de deformação, energia de deformação desviadora e tensão hidrostática. As tensões principais evidenciam se um ponto do material está em tração (σ_1) com valores positivos, compressão (σ_2) com valores negativos, ou cisalhamento (σ_{12}). Para cada caso foram selecionadas imagens para os dias 1, 500, 625, 1000 e 2500.

4.3.1 Proposta 1: Energia de deformação

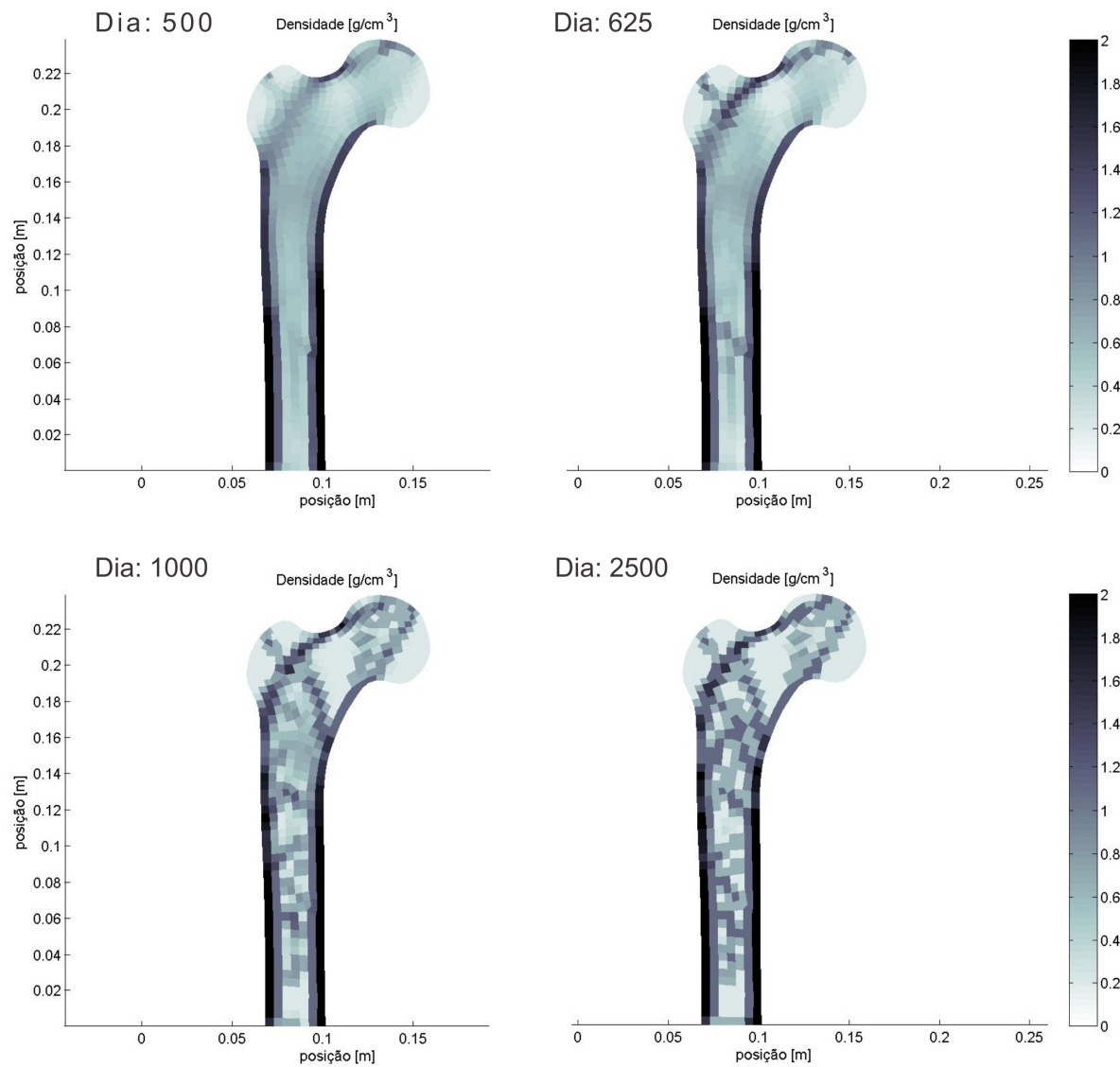


Figura 4.7: Resultado para a distribuição de densidade aparente para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).

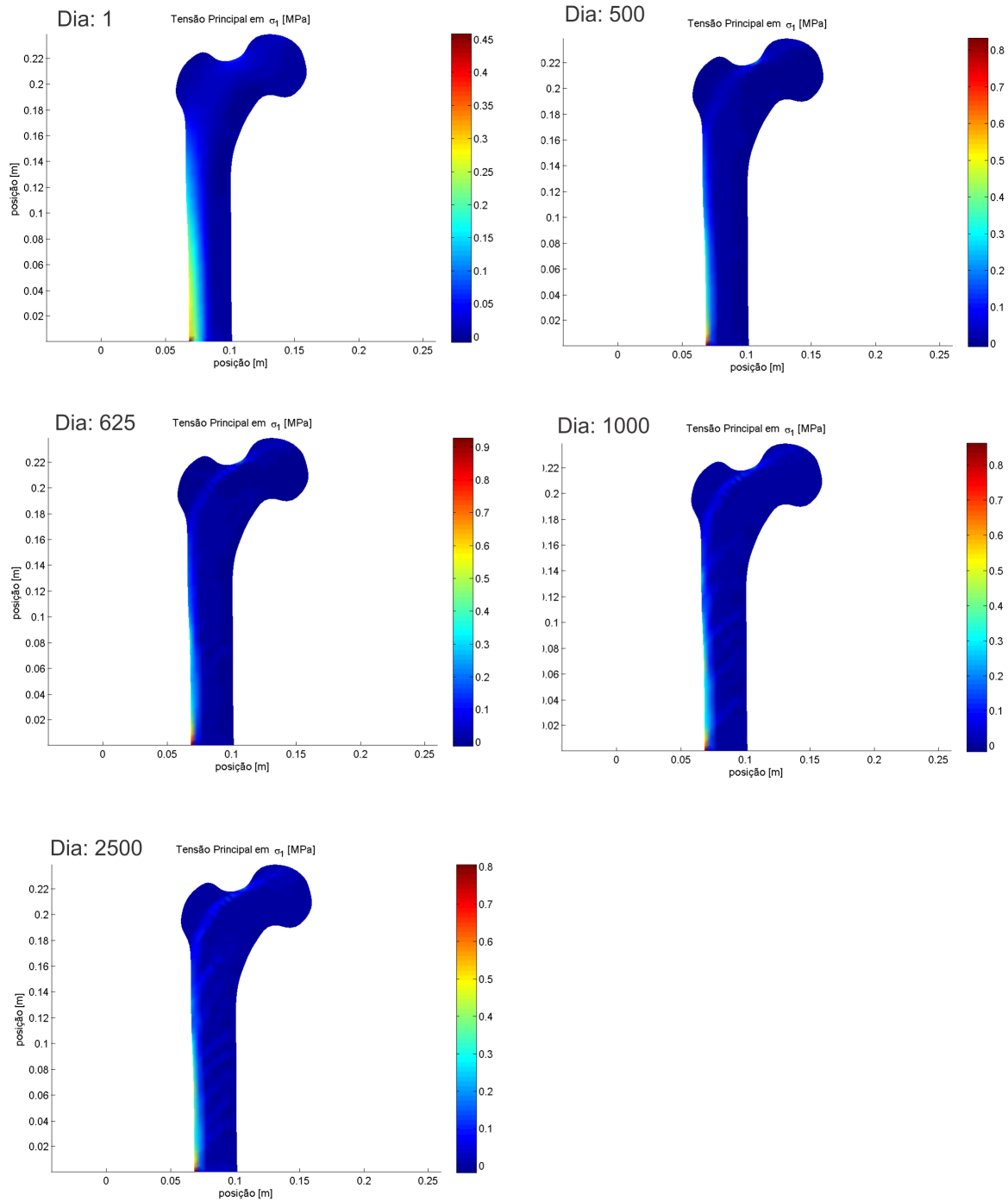


Figura 4.8: Tensões principais máximas (σ_1) para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).

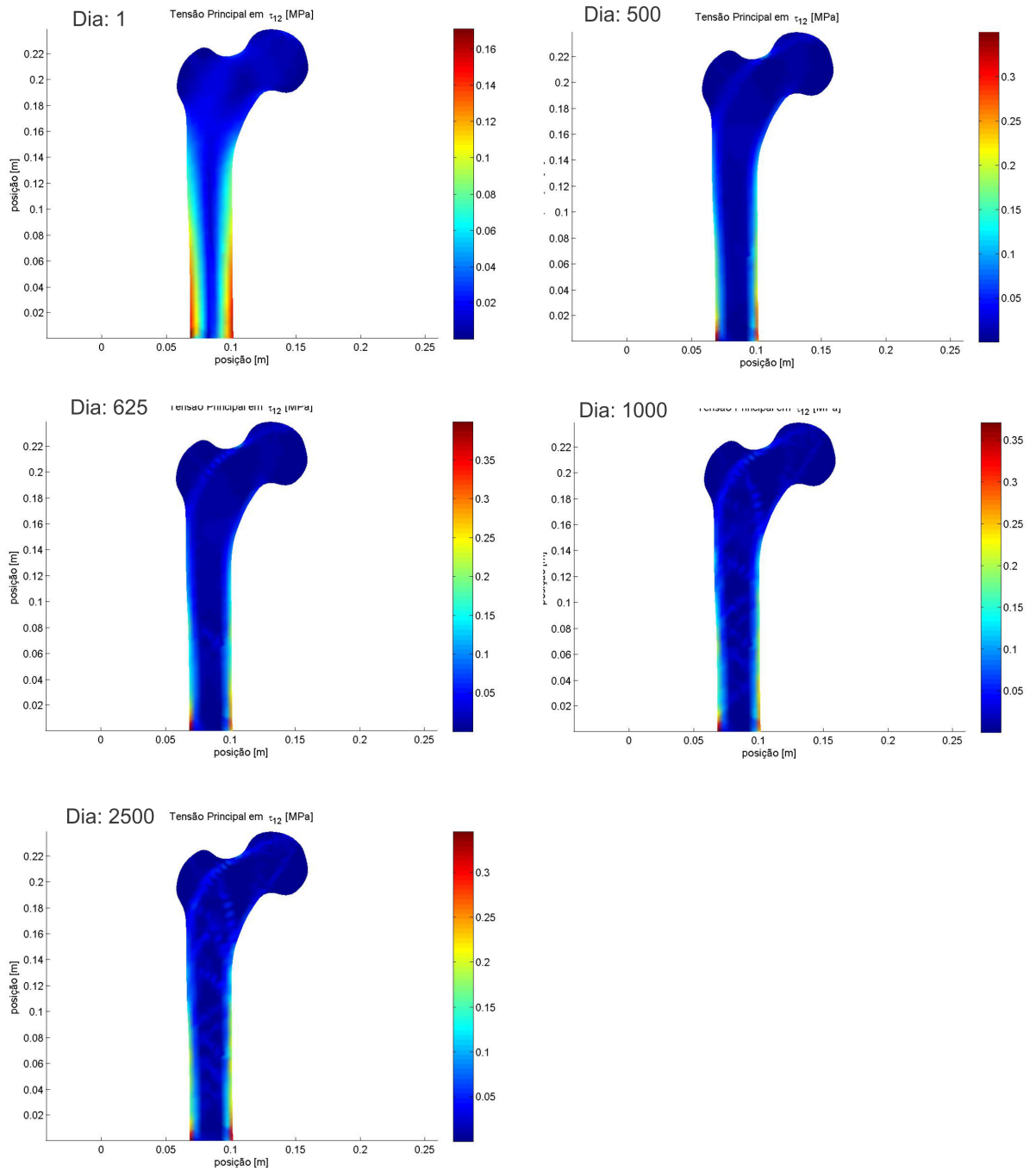


Figura 4.9: Tensões principais de cisalhamento (σ_{12}) para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).

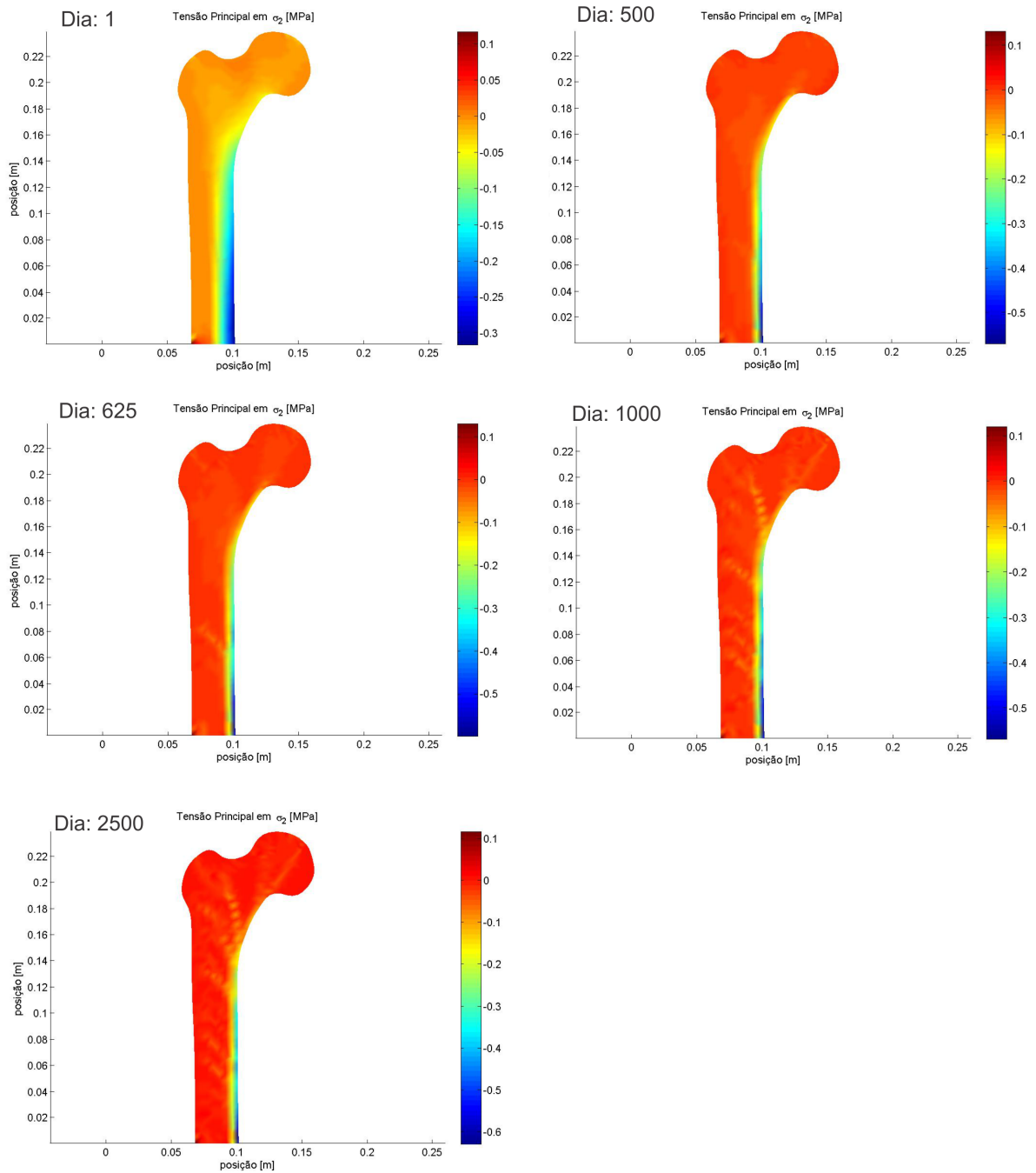


Figura 4.10: Tensões principais mínimas (σ_2) para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).

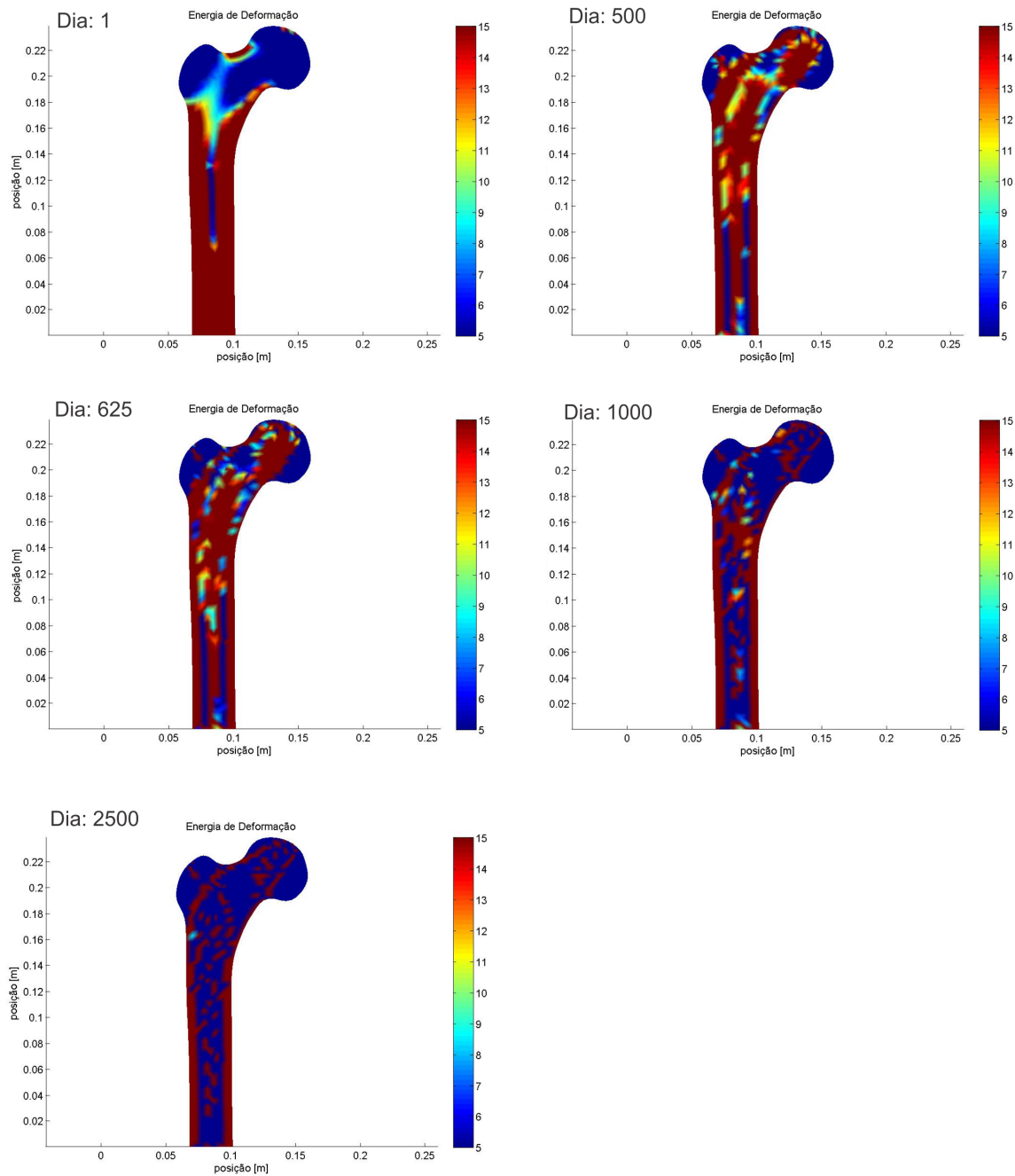


Figura 4.11: Distribuição da energia de deformação para a proposta 1 (remodelamento por energia de deformação).

4.3.2 Proposta 2: Tensão hidrostática

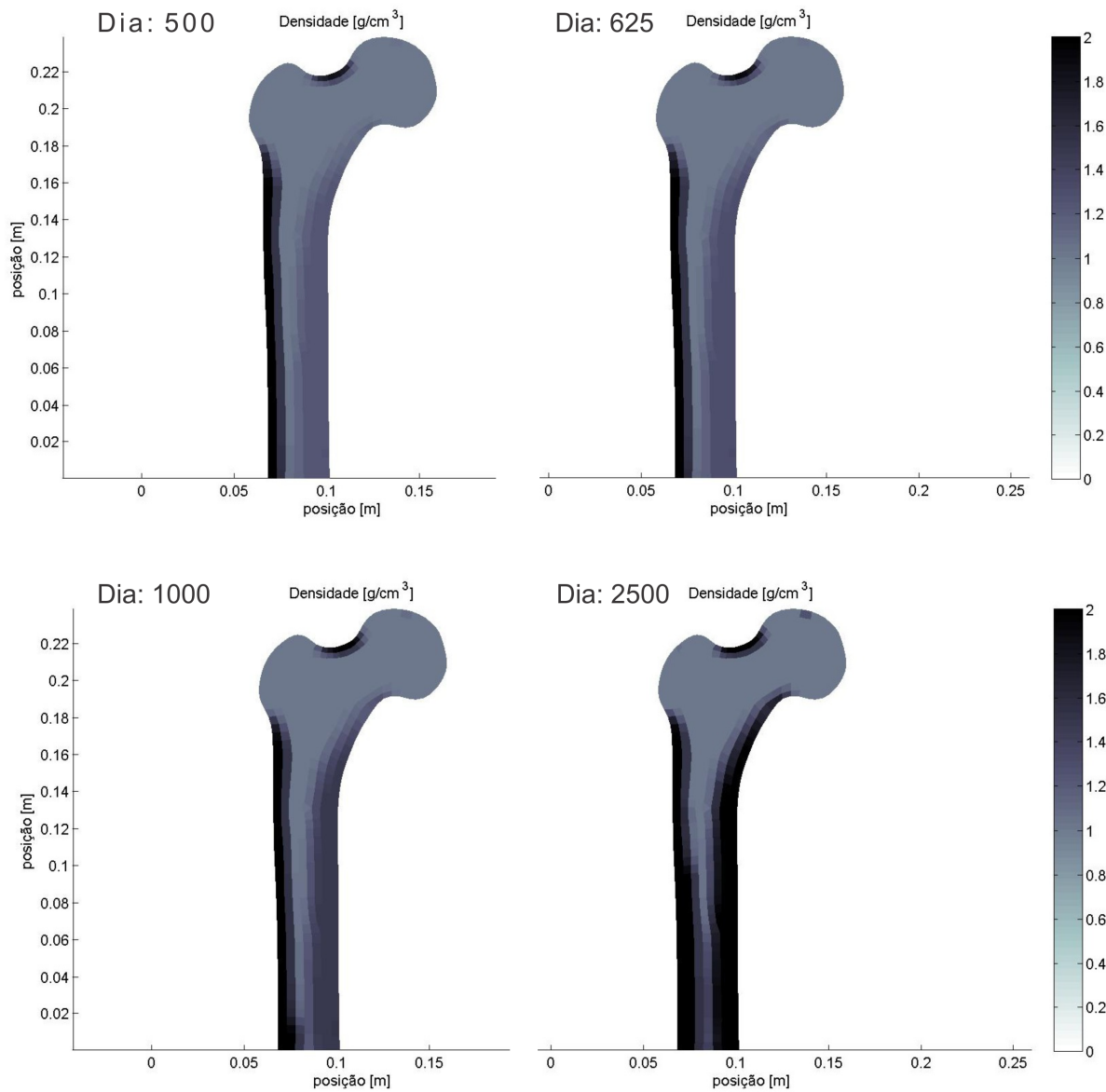


Figura 4.12: Resultado para a distribuição de densidade aparente para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).

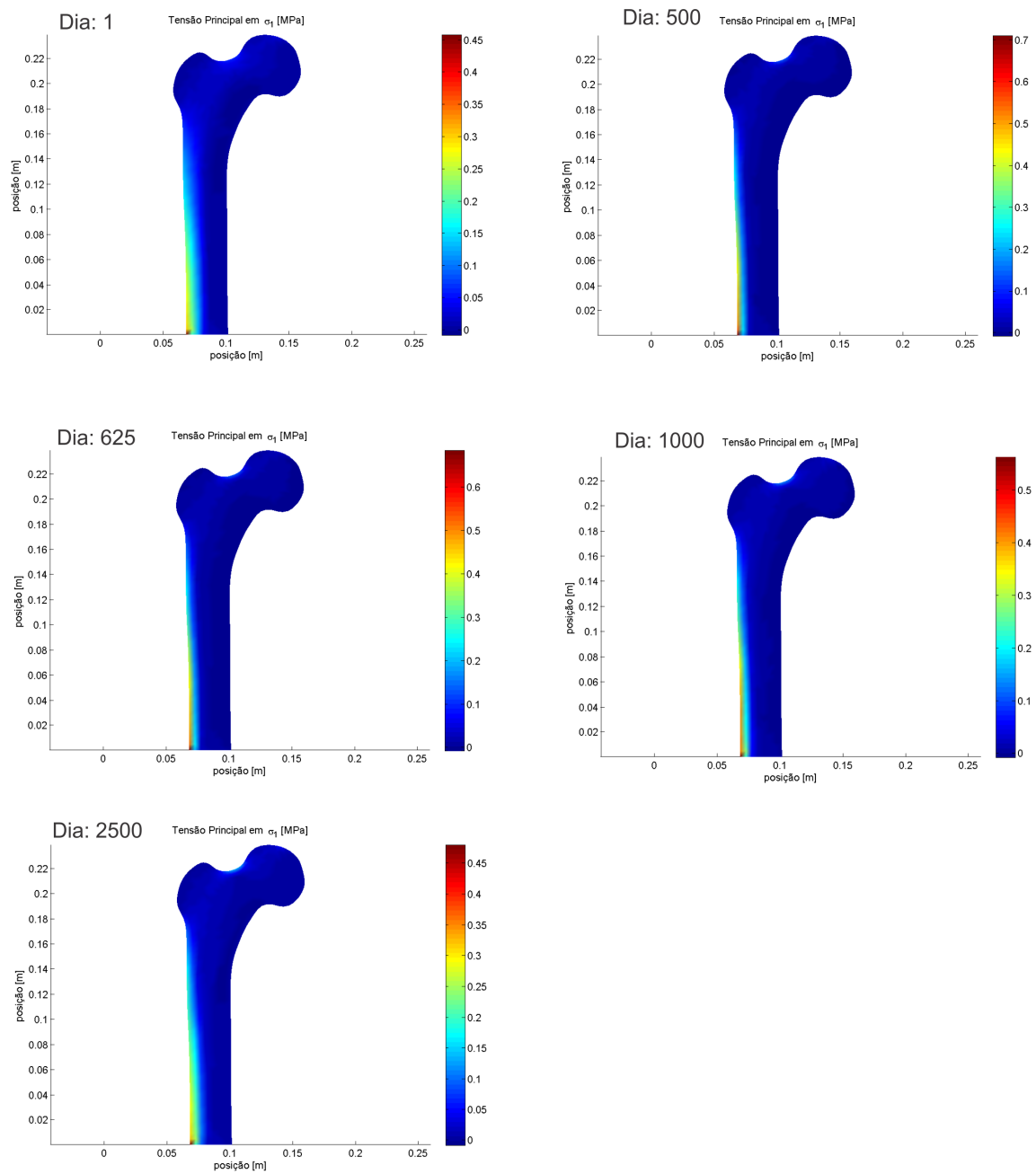


Figura 4.13: Tensões principais máximas (σ_1) para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).

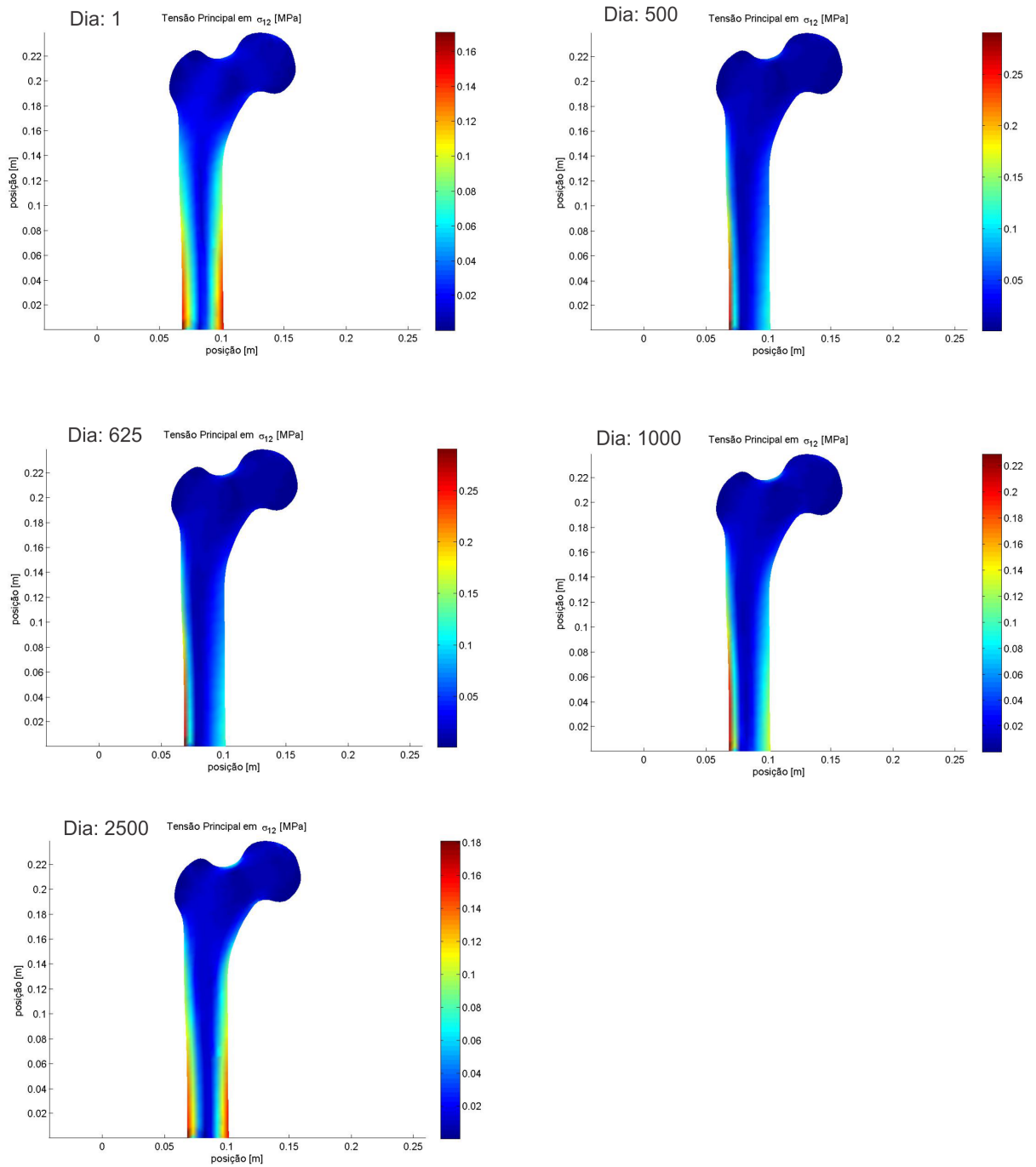


Figura 4.14: Tensões principais de cisalhamento (σ_{12}) para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).

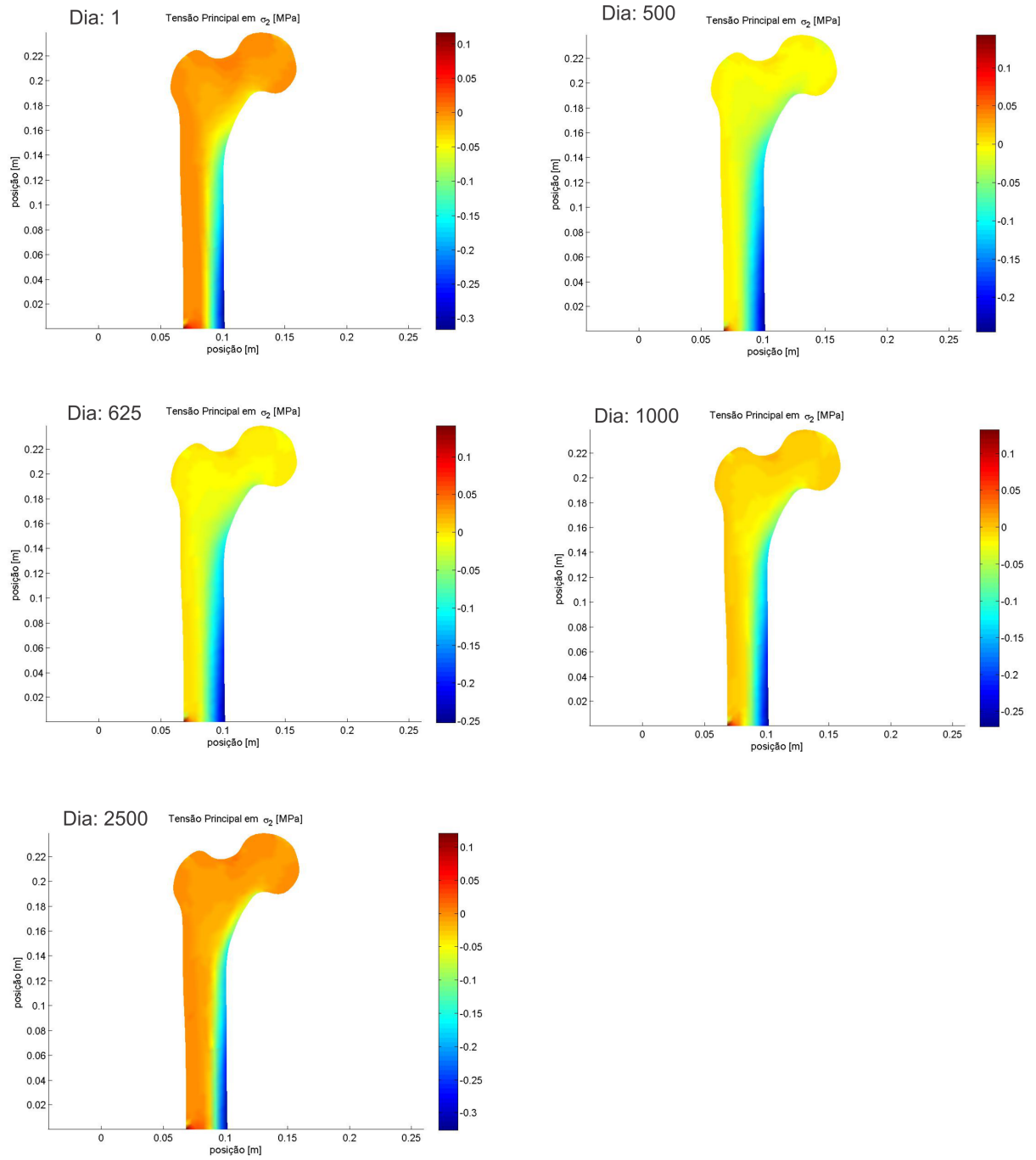


Figura 4.15: Tensões principais mínimas (σ_2) para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).

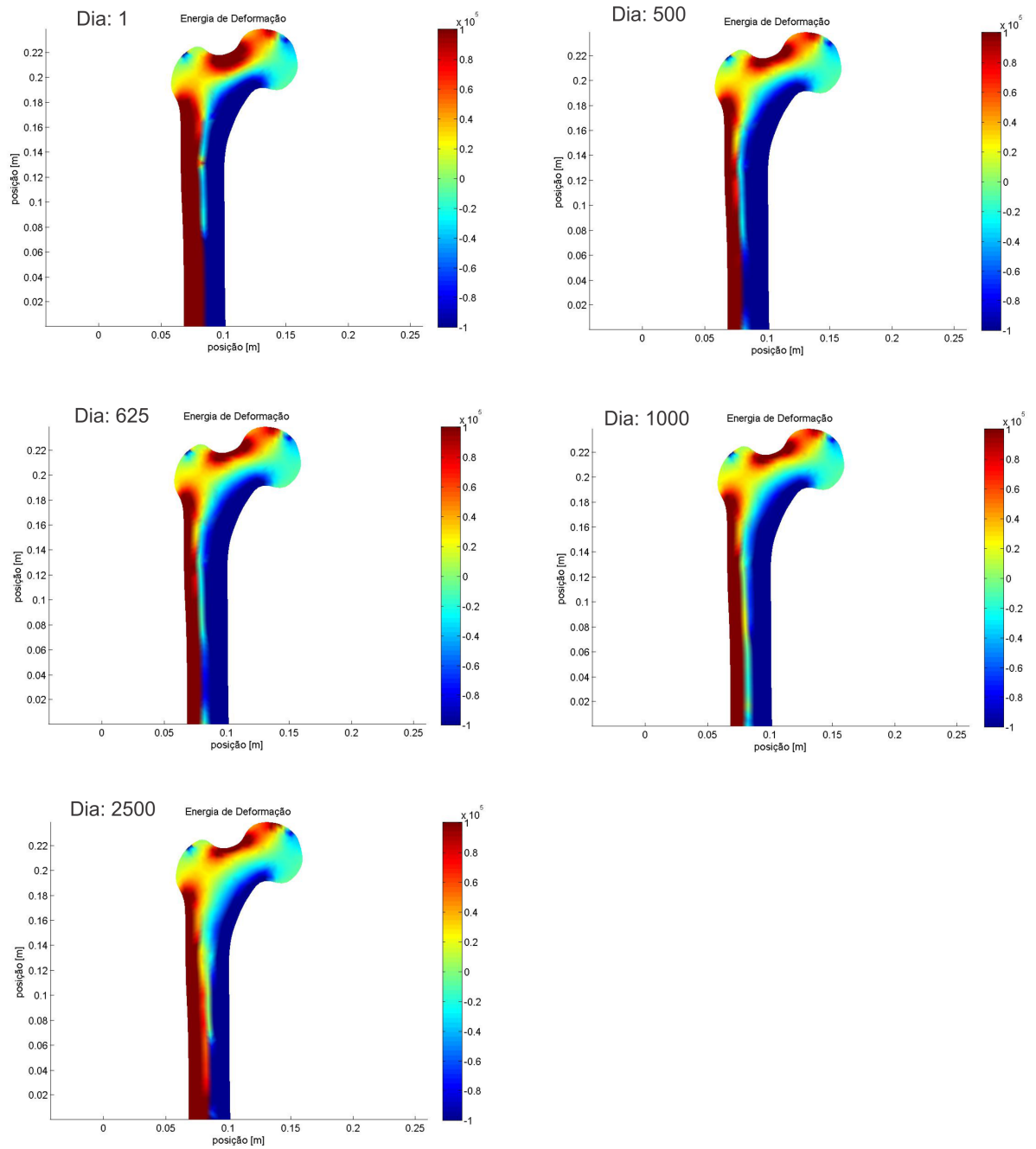


Figura 4.16: Distribuição do valor da tensão hidrostática para a proposta 2 (remodelamento por tensão hidrostática).

4.3.3 Proposta 3: Energia de deformação desviadora

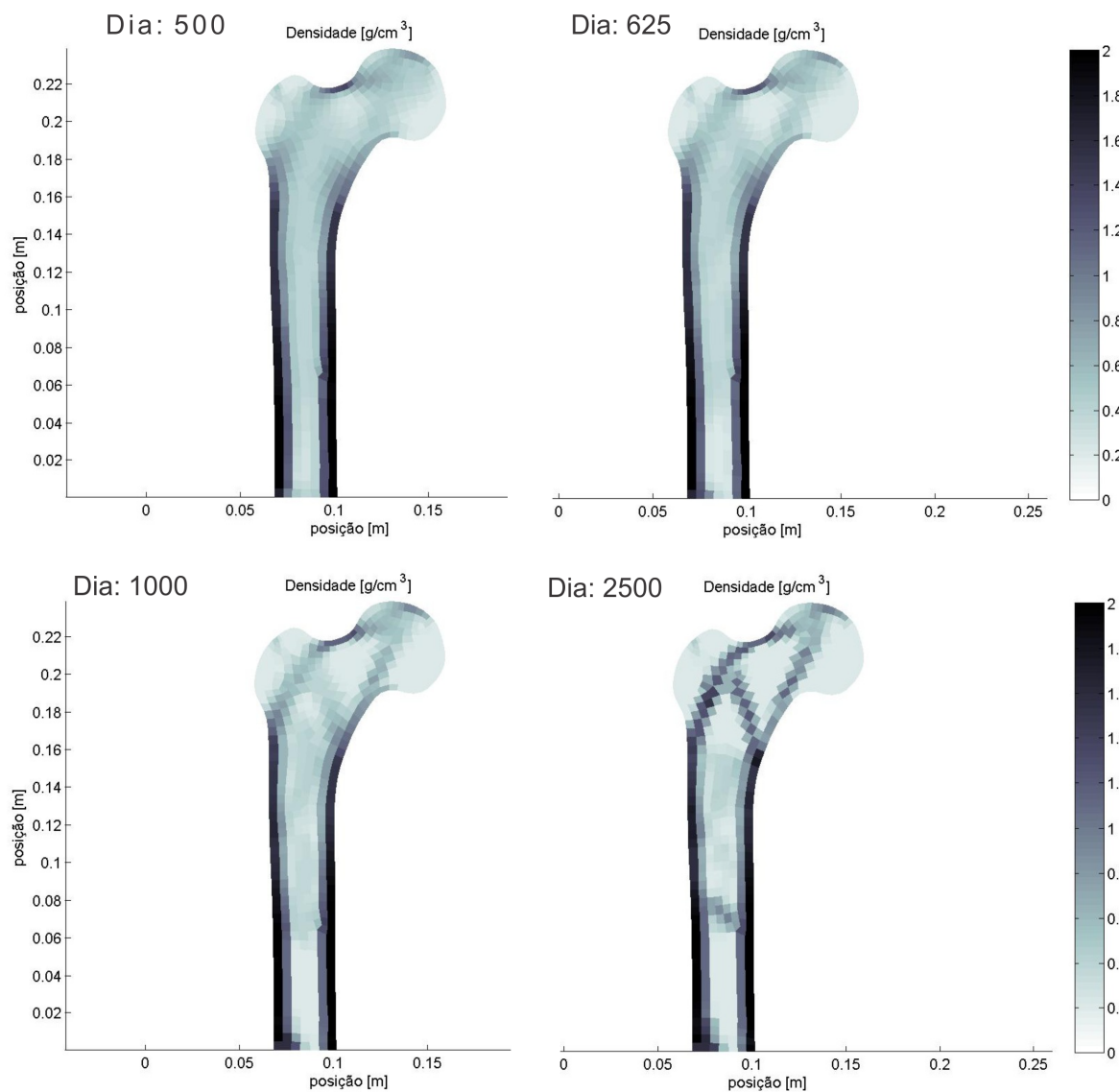


Figura 4.17: Resultado para a distribuição de densidade aparente para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).

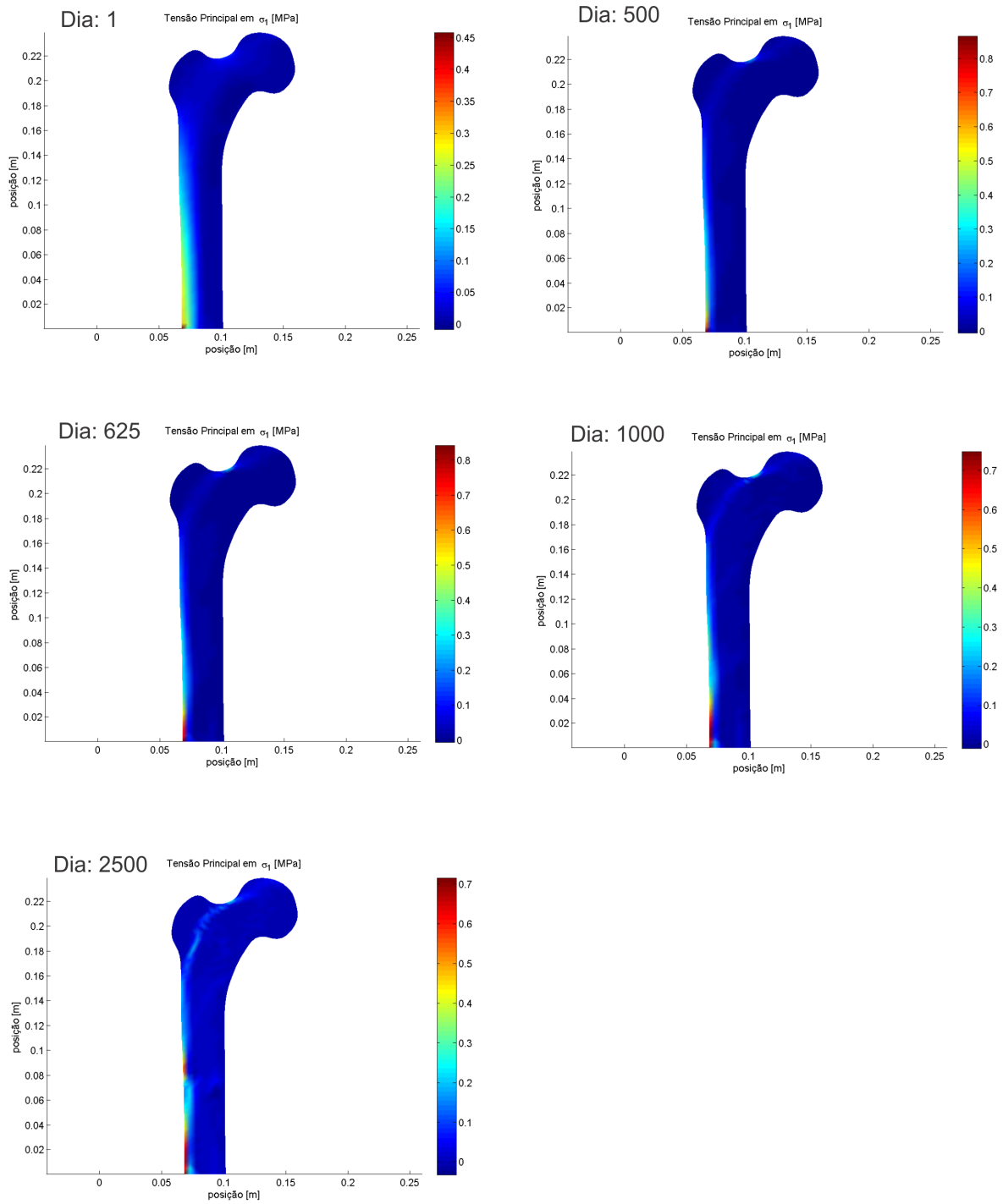


Figura 4.18: Tensões principais máximas (σ_1) para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).

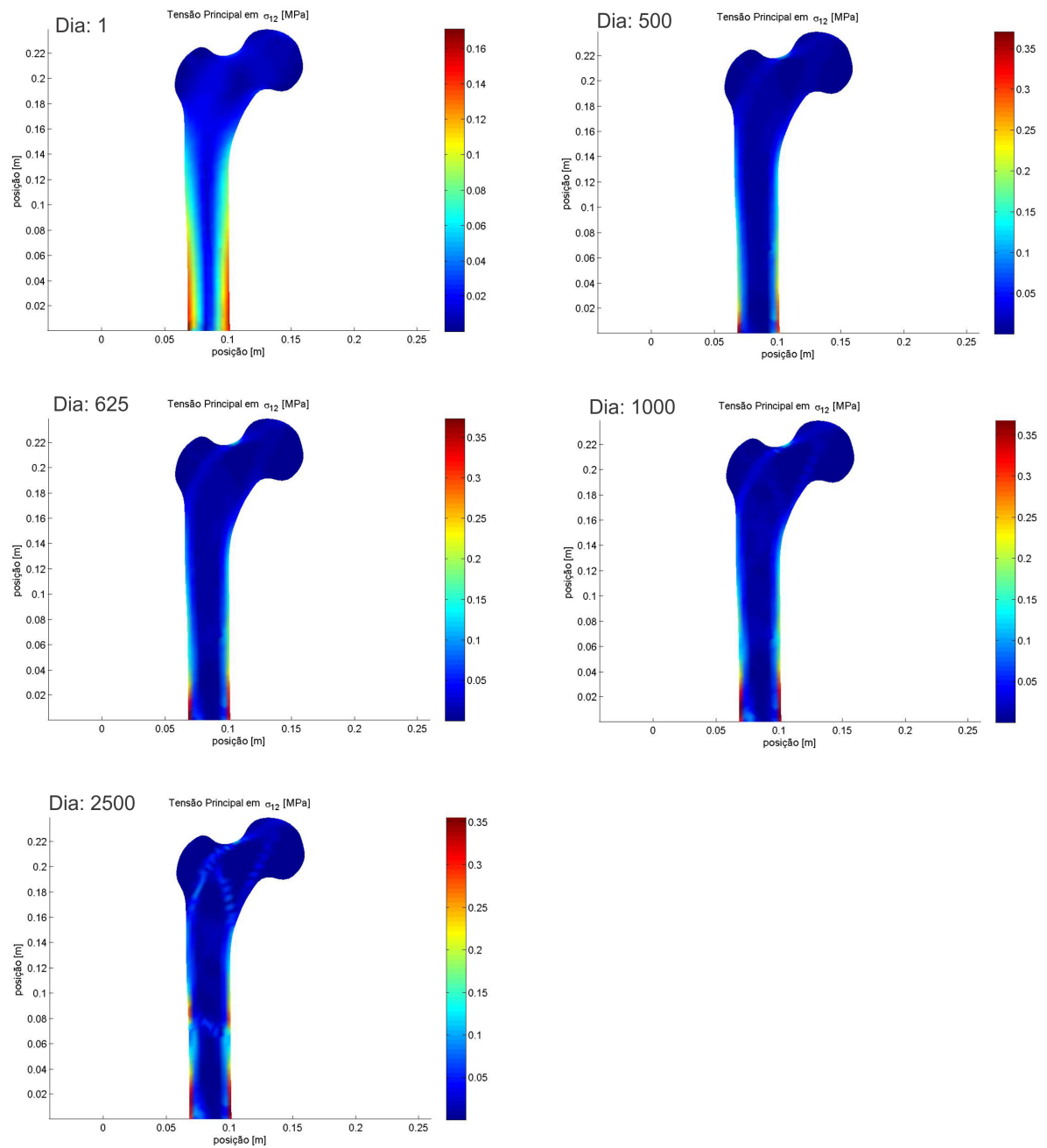


Figura 4.19: Tensões principais de cisalhamento (σ_{12}) para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).

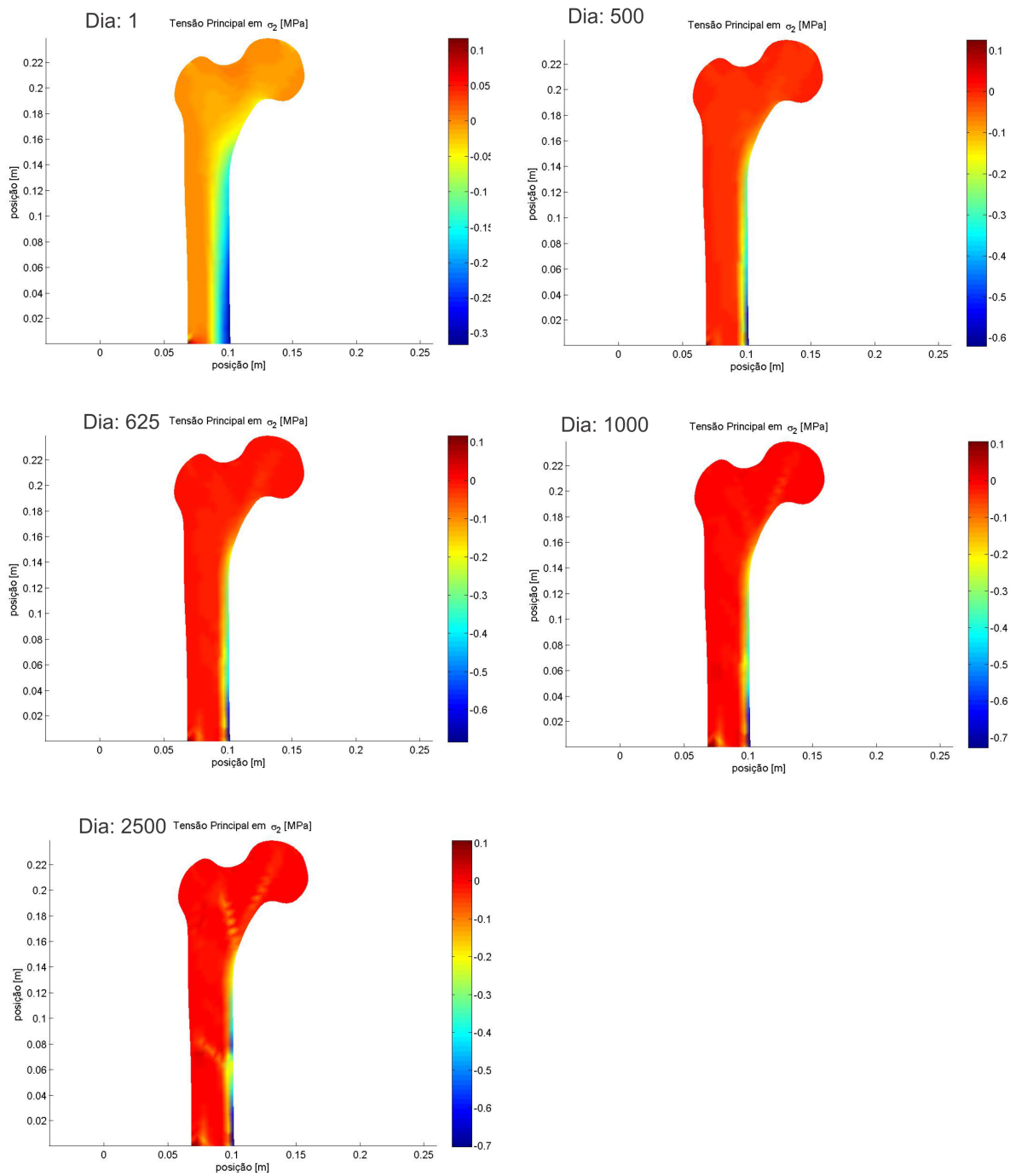


Figura 4.20: Tensões principais mínimas (σ_2) para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).

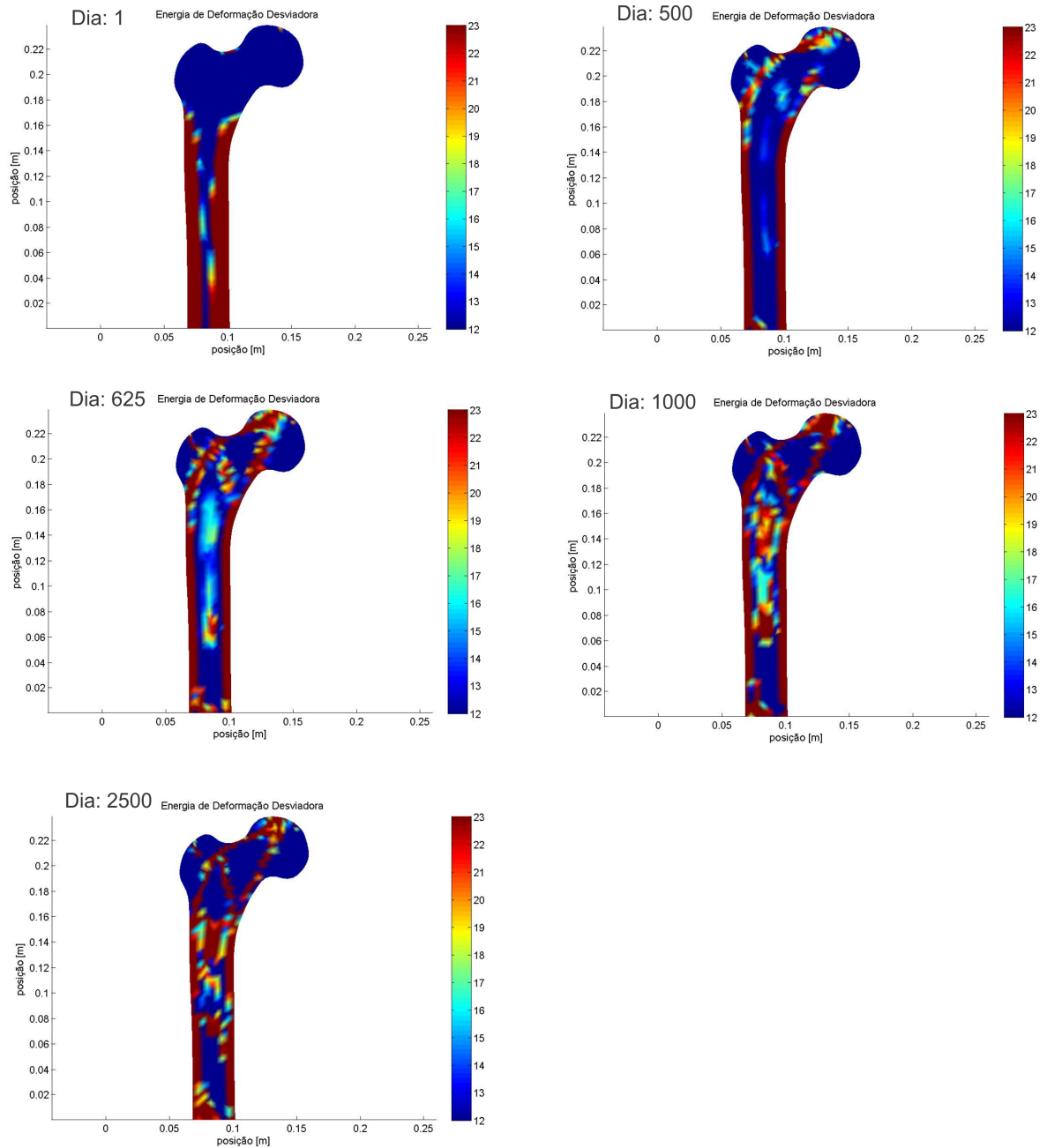


Figura 4.21: Distribuição da energia de deformação desviadora para a proposta 3 (remodelamento por energia de deformação desviadora).

Considerando uma análise qualitativa, as propostas 1 e 3 apresentaram melhores resultados, ambas se baseando na energia de deformação. Essas duas propostas levaram a um padrão de distribuição de densidade aparente similar a radiografia da região proximal do fêmur (fig. 3.3).

No entanto a proposta 1 necessitou de valores para os limites superiores e inferiores

de energia maiores do que a energia de deformação desviadora. Além disso, também se percebe que na proposta um há estruturas similares a treliças ao longo do cilindro cortical que na proposta 3 são bem reduzidas. Isto se deve, possivelmente, porque a porção que realmente leva ao padrão de distribuição é a desviadora, que está inserida na energia de deformação completa da proposta 1.

Outra alternativa é que a geometria e as condições de contorno influenciem drasticamente no resultado. Neste caso, uma análise tridimensional e a consideração de condições de contorno mais complexas são necessárias, o que possivelmente aumentaria a influência das pressões hidrostáticas. Esta abordagem, no entanto, foge do escopo do trabalho e poderá ser investigado em pesquisas futuras.

Para testar a primeira hipótese foi analisado o padrão de remodelamento devido a energia de deformação hidrostática e o resultado pode ser visto na figura (4.22). Através deste resultado se conclui que boa parte do padrão de distribuição é causado por esforços desviadores.

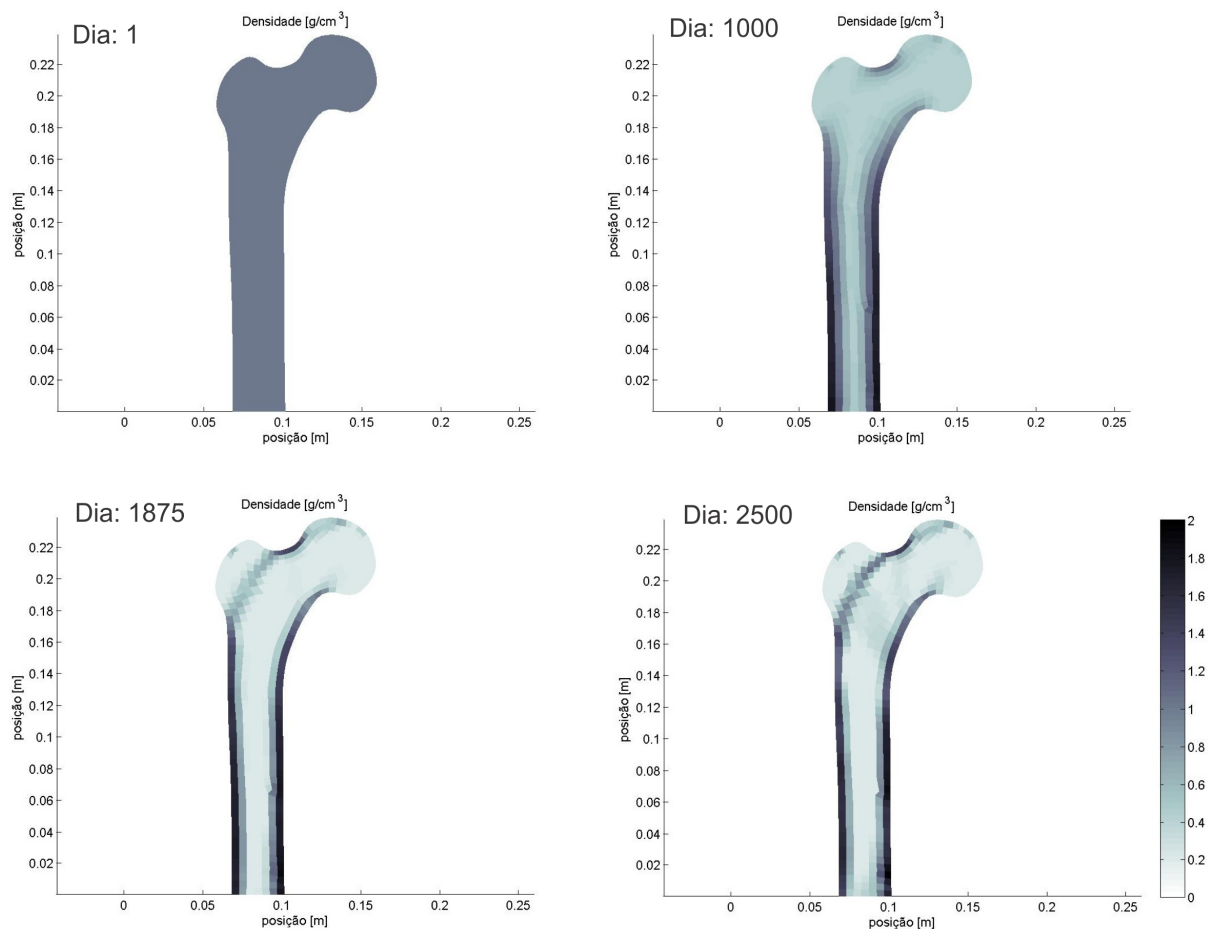


Figura 4.22: Distribuição da densidade no remodelamento por energia de deformação hidrostática.

5 DISCUSSÃO

O estudo desenvolvido neste trabalho focou na capacidade que modelos biológicos do remodelamento ósseo disponíveis na literatura têm de representar a geometria óssea final do fêmur proximal. O modelo estudado foi elaborado por Lemaire (1994), com algumas adaptações para que fosse possível impor variáveis que permitissem a alteração das propriedades dos materiais. Esse modelo se baseia na ideia que o balanço entre osteoblastos e osteoclastos e o eixo RANK-RANKL-OPG ditam o controle da massa óssea.

Na figuras (4.4, 4.5, 4.6) alguns exemplos do comportamento do modelo em certas situações estão dispostos. No caso a) é visto uma adição arbitrária de osteoblastos a uma taxa de $0.0001\text{ pM}/\text{dia}$, na figura da esquerda, e a retirada numa mesma taxa na direita. O resultado direto desta modificação do equilíbrio é o acompanhando pela população de osteoclastos devido a maior produção de RANKL dos osteoblastos ativos e a subsequente estimulação de osteoclastos. A consequência disso é o aumento e a redução da fração de volume ósseo, respectivamente para cada situação. A situação seguinte, em b), há adição de $0.0001\text{ pM}/\text{dia}$ de osteoclastos, na figura da esquerda, e retirada na mesma taxa na figura da direita. Observa-se que há um aumento no quadro da esquerda e redução no da direita das populações de osteoblastos ativos e inativos devido as flutuações de $\text{TGF-}\beta$. Essa proteína sinalizadora inibe a produção de osteoblastos, mas é visto que, nessa situação, mesmo com o aumento da concentração de $\text{TGF-}\beta$ há um crescimento significativo dos osteoblastos ativos. Esse fato muito provavelmente ocorreu devido ao aumento da concentração de osteoblastos inativos.

Na imagem (4.3) podem ser visto dois casos diferentes. No primeiro, em a), há adição de RANKL em uma taxa constante, em um intervalo de tempo, e em seguida a adição de OPG. Com o RANKL vê-se aumento de osteoclastos, que por sua vez estimula o aumento de osteoblastos ativos e inativos. O OPG, por outro lado, inibe a proliferação dos osteoclastos pelo sequestro de RANKL. A variação do volume ósseo acompanha a flutuação no tamanho das populações de osteoclasto e osteoblasto. Em b) há adição de PTH a uma taxa constante e o resultado é o aumento de osteoclastos, osteoblastos e redução do volume ósseo. Esses dados, incluindo a alteração do tamanho das populações e de RANKL, OPG e PTH seguem o mesmo

comportamento do modelo original de Lemaire, além de se manter fiel a dados experimentais, como os citados na seção de revisão da literatura.

Em um segundo momento a participação de estímulos mecânicos foi estudada em conjunto com o modelo de populações celulares. Um ponto de fundamental importância entre o modelo biológico e o cálculo de elementos finitos é a etapa de mecanossensibilidade. Dados experimentais sobre como o tecido ósseo identifica a necessidade de remodelamento aponta para vários possíveis sinais responsáveis, que incluem deformações no tecido ósseo, pressão na cavidade intramedular, ondas de pressão transientes, forças cisalhantes nos canalículos e até fluxo de fluídos por esses canais. Todos esses fenômenos são possíveis candidatos para estímulo do remodelamento (RUBIN, 2006).

Levando em consideração essa última questão, foi considerado o estudo de três sinais que podem influenciar o desencadeamento do remodelamento: a energia de deformação, a tensão hidrostática e a parcela desviadora da energia de deformação.

Os resultados mostram que em uma comparação qualitativa os dois modelos que consideram a energia de deformação apresentam melhor proximidade com a imagem de tomografia, podendo gerar alguns padrões como o alinhamento das trabéculas em direções onde há maior requisição do material em resistir as trações e compressões, assim como a distribuição das densidades aparentes em torno do eixo que forma o fêmur. A princípio, o fator principal que leva a este padrão de distribuição de densidade é parcela desviadora das propostas 1 e 3, levando a concluir que os esforços cisalhantes tem importância considerável no remodelamento da região proximal do fêmur e pode ser responsável por sua geometria.

A utilização da tensão hidrostática como sinal mecanobiológico não indica grande similaridade com imagens médicas de fêmur proximal, principalmente na cabeça do fêmur. Uma possível explicação é que as condições de contorno adotadas geram maiores esforços cisalhantes na cabeça de fêmur e por isso não foram detectadas pelo modelo que adota a tensão hidrostática na mecanossensibilidade.

Paralelamente a comparação qualitativa com a figura (3.3), foi realizado a comparação com três resultados de modelos citados anteriormente. A título de comparação com os resultados obtidos neste trabalho, as figuras (5.1) e (5.2) os resultados obtidos pelo modelo de Jacobs (1994) e de Hazelwood (HAZELWOOD et al., 2001), encontrados em Ruberg (2003) e a simulação realizada por Weinans e Huiskes (WEINANS; HUISKES; GROOTENBOER, 1992) que aplicaram a teoria desenvolvida por Carter (1989), na figura (5.3).

Weinans (1992) define os resultados do estudo, inclusive o obtido na figura (5.3), como

”surpreendentemente bom, apesar do fato do modelo de Elementos Finitos usado ter sido baseado em um número de suposições e simplificações”. Outro ponto importante é o surgimento do fenômeno conhecido como *quadro de xadrez* ou *checker boarding*, caracterizado por uma configuração sequencial de descontinuidades, também visto nessa figura. Já os resultados do modelo de Jacobs, segundo Ruberg, obteve melhor concordância a realidade após o dia 300, que contém todos os elementos como córtex, canal medular e uma distribuição similar ao osso trabecular (RUBERG, 2003). Com o passar do tempo os resultados vão se degradando, coincidindo pouco com a realidade. Quanto a Hazelwood, Ruberg também comenta que a aplicação do algoritmo em uma geometria similar ao fêmur proximal não produz nenhuma similaridade com evidências médicas. Apesar do fato que um cilindro cortical tenha surgido por volta do dia 100, ele logo se extingue após 500 dias, além de outras características comuns dessa região também não surgirem (RUBERG, 2003).

Comparando o resultado do estudo de Weinans (1992) e Jacobs (1994) pode-se perceber que houve boa correspondência entre eles e os resultados obtidos neste trabalho pela energia de deformação desviadora e o mostrado na figura (3.3) . Como comentado por Ruberg quanto aos resultados de Jacobs, aqui também surgiram estruturas como o cilindro cortical, algumas regiões mais densas e outras menos densas em uma distribuição similar a imagem de radiografia. Por uma análise qualitativa, a simulação por energia de deformação desviadora apresentado na figura (4.17) se aproximou mais com o resultado de Weinans do que os demais.

Apesar dos resultados promissores, este estudo ainda está em uma fase inicial de desenvolvimento, sendo necessário análises mais avançadas para se obter resultados mais consistentes, como a consideração de um estudo tridimensional e geometrias de outros ossos.

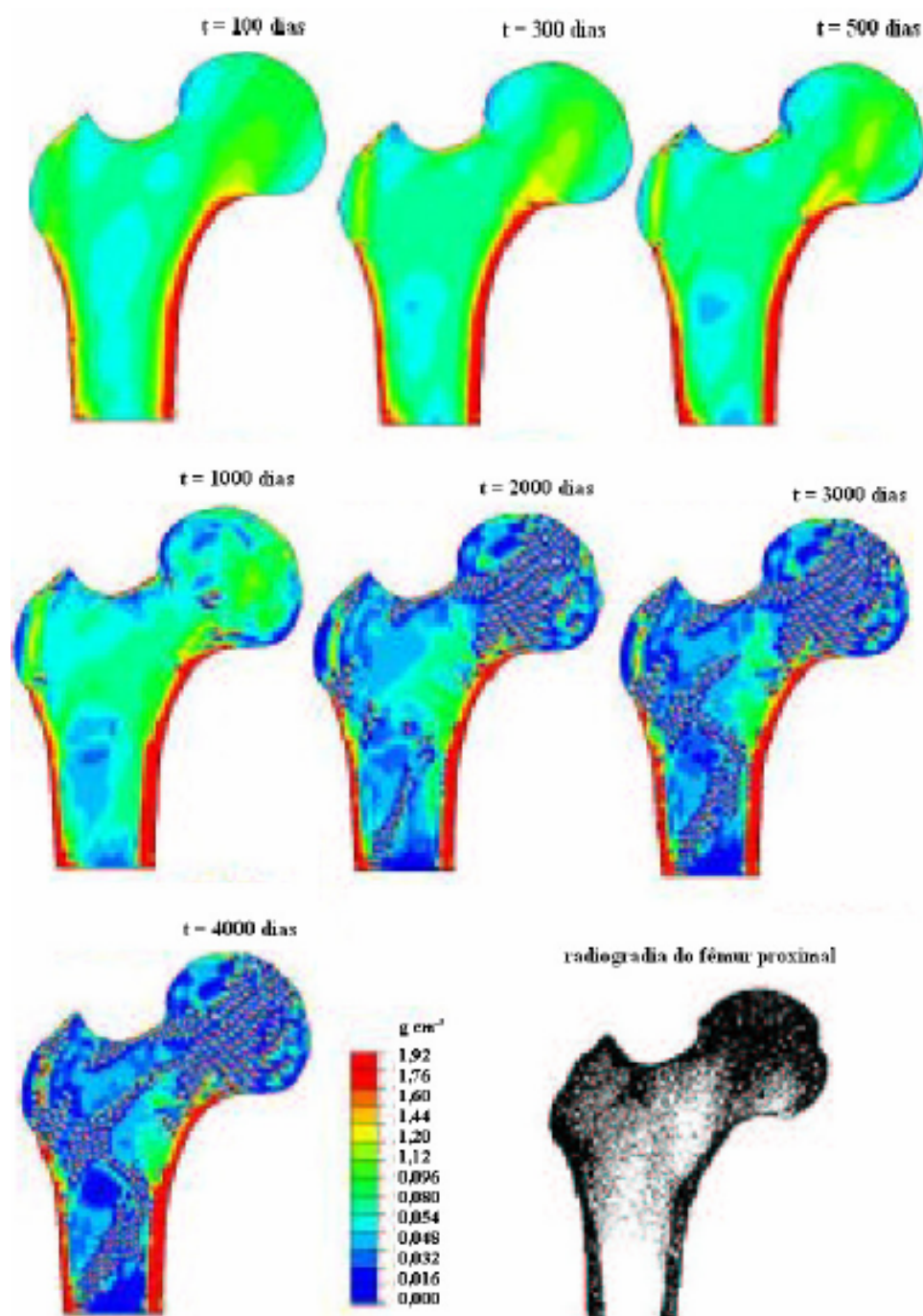


Figura 5.1: Distribuição da densidade aparente modelo de Isotrópico de Stanford, por Jacobs (1994). Obtido em(RUBERG, 2003)

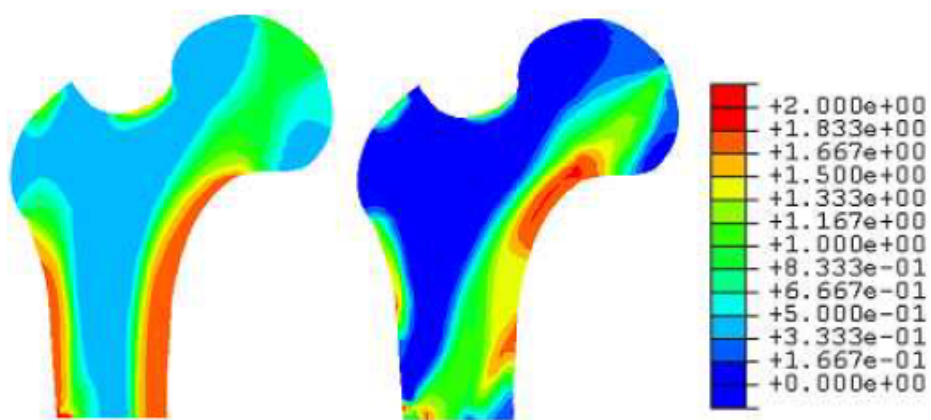


Figura 5.2: Distribuição da densidade aparente modelo de Hazelwood (2001). Obtido em(RUBERG, 2003)

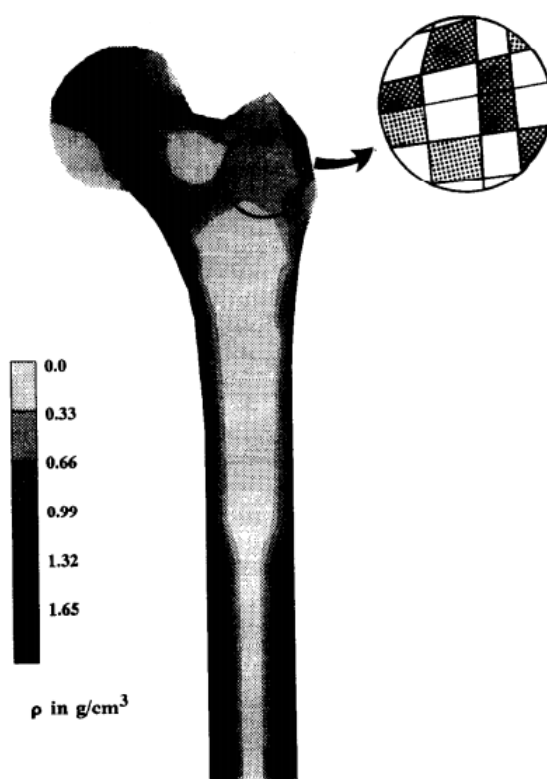


Figura 5.3: Distribuição da densidade aparente na simulação de Weinans (1992). Obtido em(RUBERG, 2003)

6 CONCLUSÃO

A análise do remodelamento estudado neste trabalho visou responder se os modelos do remodelamento ósseo que consideram as variáveis biológicas podem simular esse fenômeno, e se a implementação um algoritmo de elementos finitos em conjunto com o modelo biológico pode trazer resultados aceitáveis. Sobre esse ponto de vista é possível dizer que o modelo estudado é capaz de fornecer dados valiosos. Em primeiro lugar, o modelo proposto por Lemaire (2004) representa o comportamento celular frente a estímulos que são similares a descritos na literatura, como descrito por Matsuo ou Henriksen (MATSUO; IRIE, 2008; HENRIKSEN et al., 2009). Em segundo lugar, o modelo mostrou capacidade de criar padrões de distribuição de densidade óssea similar a encontradas em radiografias, no caso, da região superior do fêmur. Paralelamente, o modelo estudado também mostrou um certo avanço comparado aos modelos clássicos do remodelamento ósseo, aparentando ter obtido maior concordância considerando uma análise qualitativa da morfologia óssea, por convergirem para geometrias típicas como o cilindro cortical a uma região que pode ser considerada como trabecular. Outro dado curioso é a evidência que a energia de deformação desviadora possa ser de fundamental importância na evolução desse padrão de distribuição de densidade.

Sobretudo, este trabalho representa um avanço, mesmo que pequeno, na linha de elaboração de modelos biológicos do remodelamento que poderão auxiliar a compreensão desse fenômeno e no desenvolvimento de ferramentas para o estudo de patologias e novos medicamentos. Porém, diversos pontos ainda devem ser explorados. Por exemplo a escolha do conjunto de moléculas sinalizadoras que compõe o modelo, como a Esclerostina, frequentemente citada na literatura (LIN et al., 2009). Outros pontos que podem ser abordados são a análise tridimensional do modelo e a variação da geometria estudada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BILEZIKIAN, J. P.; RAISZ, L. G.; J., M. T. *Principles of Bone Biology*. 3. ed. [S.l.]: Academic Press, 2008.
- BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, v. 423, 2003.
- BUTCHER, J. C.; WANNER, G. Runger-kutta methods: some historical notes. *Applied Numerical Mathematics*, v. 22, p. 113–151, 1996.
- CAPLAIN, A. I. Mesenchymal stem cells: cell based reconstructive therapy in orthopaedics. *Tissue Engineering*, v. 8, p. 1198–1211, 2005.
- CARTER, D.; ORR, T.; FYHRIE, D. Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture. *Journal of Biomechanics*, v. 22, 1989.
- CHAPRA, S. C.; CANALE, R. P. *Numerical Methods for Engineers*. 6. ed. [S.l.: s.n.], 2010.
- CHEN, J. et al. Boning up on wolff's law: Mechanical regulation of the cells that make and maintain bone. *Journal of Biomechanics*, v. 43, p. 108–118, 2010.
- CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 3, 2008.
- COOK, R. D. *Finite element modeling for stress analysis*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc, 1995.
- CORSO, L. L. *Aplicação de procedimentos de otimização e remodelamento ósseo na simulação e análise de problemas de biomecânica*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.
- CROCKETT, J. C. et al. Bone remodelling at a glance. *Journal of Cell Science*, v. 124, p. 991–998, 2011.
- DOBLARÉ, M.; GARCÍA, J. M. Anisotropic bone remodeling model based on a continuum damage-repair theory. *Journal of Biomechanics*, v. 35, p. 1–17, 9 2002.
- FARANI, L. A.; HECKE, M. B.; DALLEDONE, R. *Modelo numérico anisotrópico de remodelação óssea interna fundamentado na mecânica do dano contínuo*. 2009.
- FOX, S. W.; LOVIBOND, A. C. Current insights into the role of transforming growth factor- β in bone resorption. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 243, p. 19–26, 2005.
- FROST, H. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calc. Tiss. Res.*, v. 3, p. 211–237, 1969.
- FYHRIE, D. P.; CARTER, D. R. A unifying principle relating stress to trabecular bone morphology. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 4, p. 304–317, 1986.

- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. [S.l.]: Guanabara, 2006.
- HARADA, S.; RODAN, G. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Harada*, v. 423, 2003.
- HAZELWOOD, S. J. et al. A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload. *Journal of Biomechanics*, v. 34, p. 299–308, 2001.
- HENRIKSEN, K. et al. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone*, v. 44, p. 1026–1033, 2009.
- HIGGINS, J. P. Nonlinear systems in medicine. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 75, p. 247–260, 2002.
- HUANG, J. et al. Pth differentially regulates expression of rankl and opg. *Journal of Bone Mineral Research*, v. 19, 2004.
- HUGHES, T. J. R. *The finite element method: Linear static and dynamics finite element analysis*. [S.l.]: Prentice-Hall, 1987. 803 p.
- HUISKES, R. et al. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *Journal of Biomechanics*, v. 20, p. 1135–1150, 1987.
- IDEKER, T.; WINSLOW, L. R.; LAUFFENBURGER, A. D. Bioengineering and systems biology. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 32, 2006.
- JACOBS, C. R. *Numerical simulation of bone adaptation to mechanical loading*. Tese (Doutorado) — University of Stanford, 1994.
- JANSSENS, K. et al. Transforming growth factor- β 1 to the bone. *Endocrine Reviews*, v. 26, p. 743–774, 2005.
- JAWORSKI, Z. F. G.; DUCK, B.; SEKALY, G. Kinetics of osteoclasts and their nuclei in evolving secondary haversian systems. *Journal of Anatomy*, v. 133, 1981.
- JILKA, R. L. Molecular and cellular mechanisms of anabolic effect of intermittent pth. *Bone*, v. 40, 2007.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2004.
- KOMAROVA, S. V. Mathematical model of paracrine interactions between osteoclasts and osteoblasts predicts anabolic action of parathyroid hormone on bone. *Endocrinology*, v. 146, 2005.
- LAI M. KREMPL, E.; RUBEN, D. *Introduction to Continuum Mechanics*. [S.l.]: Elsevier, 2010. 520 p.
- LEMAIRE, V. et al. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology*, v. 229, 2004.
- LIN, C. et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing wnt/ β -catenin signaling. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 24, p. 224 – 232, 2009.

- LIU, J. et al. Hydrostatic pressures promote initial osteodifferentiation with erk 1/2 not p38 mapk signaling involved. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 107, 2009.
- MASE. *Continuum mechanics for engineers*. 2. ed. [S.l.]: CRC Press, 1999.
- MATSUO, K.; IRIE, N. Osteoclast-osteoblast communication. *Journal of Bone Mineral Research*, v. 47, 2008.
- MCMANARA, L. M.; PRENDERGAST, P. J. Bone remodeling algorithms incorporating both strain and microdamage stimuli. *Journal of Biomechanics*, v. 40, p. 1381–1391, 2007.
- MELTON, I. et al. How many women have osteoporosis? *Journal Bone Mineral Research*, v. 7, p. 1005–1010, 1992.
- ODEN, J. T.; BECKER, B. B.; CAREY, G. F. *Finite elements: an introduction*. [S.l.]: Prentice-Hall, 1981.
- ONATE, E. *Structural Analysis with the Finite Element Method*. 1. ed. [S.l.]: Springer, 2009.
- PINHEIRO, M. M.; EIS, S. R. Epidemiology of osteoporotic fractures in brazil: what we have and what we need. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 54, p. 164–170, 2010.
- PINHEIRO, M. M. et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Saúde Pública*, v. 44, p. 479–485, 2010.
- PIVONKA, P. et al. Model structure and control of bone remodeling: a theoretical study. *Bone*, v. 43, p. 249–263, 2008.
- PIVONKA, P. et al. Theoretical investigation of the role of the rankl-rank-opg system in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology*, v. 262, p. 306–316, 2010.
- POOLE, K. E. S.; REEVE, J. Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 5, 2005.
- PROFF, P.; ROMMER, P. The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. *Clinical Oral Investigations*, v. 13, p. 355–362, 2009.
- RAISZ, L. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clinical Chemistry*, v. 45, 1999.
- REDDY, B. D. *Functional Analysis and Boundary-value Problems: an introductory treatment*. [S.l.]: Longman Scientific and Technical, 1986.
- REDDY, J. N. *An Introduction to the Finite Element Method*. [S.l.]: McGraw Hill, 2008.
- REDDY, J. N. *Principles of Continuum Mechanics: a study of conservation principles with applications*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2010. 230 p.
- ROBLING, A. G.; CASTILLO, A. B.; TURNER, C. H. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annual Review of Biomedical Engineering*, v. 8, p. 455–498, 2006.

- ROODMAN, G. D. Biology of osteoclast activation in cancer. *Biology of Neoplasia*, v. 19, p. 3562–3571, 2001.
- RUBERG, T. *Computer simulation of adaptive bone remodeling*. Zaragoza: [s.n.], 2003.
- RUBIN, J. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. *Gene*, v. 367, 2006.
- SADD, M. *Elasticity: Theory, applications and numerics*. 2. ed. [S.l.]: Elsevier, 2009. 1324 p.
- SANTOS, A.; BAKKER, A. D.; KLEIN-NULEND, J. The role of osteocytes in bone mechanotransduction. *Osteoporosis International*, v. 20, p. 1027–1031, 2009.
- SCHEINER, S. et al. Mechanobiological regulation of bone remodeling - theoretical development of coupled systems biology-micromechanical approach. *2012arXiv1201.2488S*, 2012.
- SILVESTRINI, G. et al. Detection of osteoprotegerin (opg) and its ligand (rankl) mrna protein in femur and tibia of the rat. *Journal of Molecular Histology*, v. 36, 2005.
- SINGH, A. K. *Mechanics of Solids*. [S.l.]: Prentice-Hall, 2007.
- VICECONTI, M. et al. *The 'Standardized femur program'*. jun. 1996. Disponível em: <<https://www.biomedtown.org/>>.
- WANG, X. et al. *Fundamental Biomechanics in Bone Tissue Engineering*. [S.l.]: Morgan dn Claypool Publishers, 2010.
- WEINANS, H.; HUISKES, R.; GROOTENBOER, H. J. The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models. *Journal of Biomechanics*, v. 25, p. 1425–1441, 1992.
- ZIENKIEWICZ, O. C.; TAYLOR, R. L. *The Finite Element Method: The Basis*. [S.l.]: Butterworth Heinemann, 2000.
- ZIENKIEWICZ, O. C.; ZHU, J. Z. A simple error estimator and adaptive procedure for practical engineering analysis. *International Journal of Numerical Methods in Engineering*, v. 24, p. 337–357, 1987.